

METHOD AND APPARATUS FOR CONTROLLING THE STRATEGY OF COMPOUNDING PHARMACEUTICAL ADMIXTURES

Patent number: JP2003515439T
Publication date: 2003-05-07
Inventor:
Applicant:
Classification:
- international: B01F13/10; A61J1/14; A61J1/20; A61J3/00; B01F15/00; B01F15/04
- european: A61J3/00B; B01F13/10G
Application number: JP20010541601T 20001201
Priority number(s): US19990168895P 19991203; WO2000US32651 20001201

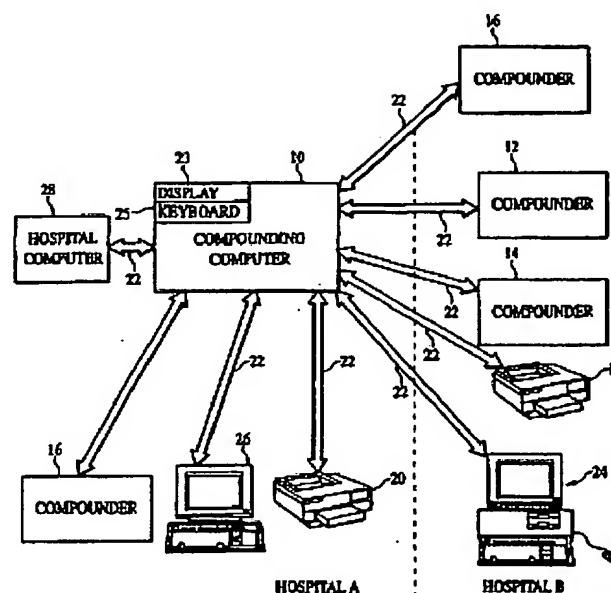
Also published as:

WO0139874 (A)
EP1148936 (A1)
CA2360788 (A1)
AU768397 (B2)

Report a data error he

Abstract not available for JP2003515439T
Abstract of corresponding document: WO0139874

A method and apparatus for controlling the compounding of pharmaceutical parenteral admixtures is disclosed. The apparatus preferably comprises a computer that contains a memory for storing instructions for operating the apparatus and for controlling compounders that prepare a prescription admixture, with the memory including data relating to a plurality of the pharmaceutical components that may be transferred to prepare the prescription admixture, and data concerning the operating characteristics of the compounders that the apparatus is adapted to control. The apparatus determines the order of admixing by general rules of admixing and by categorized compatibility groups of components, so that the number of rinses that must be done are minimized.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(11)特許出願公表番号

(43)公表日 平成15年5月7日(2003.5.7)

[最終頁に続く](#)

【特許請求の範囲】

【請求項1】 処方混合物を調製するために、個々の原料容器から細長中空移動手段を通して最終容器へと所定量の製薬成分を選択的に移動するように適合させた少なくとも1台の製薬配合機の操作を制御するのに使用する装置であって、該装置は、以下の部分を含む：

計算手段であって、該計算手段は、該装置を操作し該配合機を制御して所定の混合物を調製する指令を保存する記憶手段を有し、該記憶手段は、該処方混合物を調製するために移動され得る複数の該製薬成分に関連したデータ、および該装置が制御するように適合された該配合機の少なくとも1台の操作特性に関連したデータを含む；

該計算手段は、制御すべき各配合機と連絡リンクを確立する少なくとも1個の連絡ポートを含む；

該計算手段は、処方混合物を受容し、その製薬成分を同定し、該製薬成分の互いに対する相溶性を決定し、該処方混合物を調製する際に該成分を移動させる順序を決定し、そして該処方混合物を調製する際に使用する該配合機に該処方混合物を調製する該指令を伝達するように適合されている、

装置。

【請求項2】 前記計算手段が、各成分の量を、前記処方混合物を調製する前記配合機が移動できる指標に変換するように適合されている、請求項1に記載の装置。

【請求項3】 前記計算手段が、処方混合物中で示した成分容量を、該成分の比重に該処方混合物で示した該容量を掛けることにより、該重量指標に変換するように適合されている、請求項2に記載の装置。

【請求項4】 前記複数の製薬成分に関連したデータが、複数の相溶性群を有するデータベースを含み、各群が、該製薬成分の少なくとも1種を有し、該データベースがまた、各群の他の群に対する相溶性および／または非相溶性を特定するデータを有する、請求項1に記載の装置。

【請求項5】 前記相溶性群の少なくとも第一のものが、脂質を含む成分を含有し、そして該相溶性群の第二のものが、滅菌水である成分を含有する、請求

項4に記載の装置。

【請求項6】 前記計算手段が、前記成分を移動させる順序を決定し、該順序が、混合順序の一般規則のセットに従っており、該一般規則が、

カルシウム塩の前にリン酸塩を添加する；

カルシウムを添加した時点での前記処方混合物中の溶液容量に基づいて、リン酸カルシウムの溶解度の決定が行われる；および

カルシウムは、該処方混合物への最後の添加物である、

ことを含む、請求項4に記載の装置：。

【請求項7】 前記計算手段が、成分の移動の順序の間に行うべきリンスの回数および位置を決定し、リンスが、前記最終容器に移動すべき後続成分と相溶性である溶液を使って、該最終容器の近くにある細長中空移動手段の少なくとも一部を洗浄することである、請求項6に記載の装置。

【請求項8】 前記洗浄溶液が、前記個々の原料容器または前記最終容器のうちの1個から取り出される、請求項6に記載の装置。

【請求項9】 前記計算手段が、該脂質含有成分が他の全製薬成分に対して最初または最後のいずれかで移動されたものであるように、脂質を含む製薬成分が、前記移動順序を決定するかどうかを選択するための入力データを受容する少なくとも1個のポートを含む、請求項4に記載の装置。

【請求項10】 前記連絡リンクが、インターネット接続、ローカルエリアネットワーク接続およびワイヤレス接続の少なくとも1種から構成できる、請求項1に記載の装置。

【請求項11】 前記装置が、ユーザーが少なくとも2位置で使用するように適合され、ここで、各位置が、少なくとも1台の配合機、ラベルを印刷するプリンタ、処方混合物を入力する表示入力装置を備えたターミナル、および該装置および該配合機の操作に関連した選択可能設定を有することができる、請求項1に記載の装置。

【請求項12】 前記計算手段が、各位置で2台の配合機を制御するように適合され、1台の配合機が、他の配合機よりも著しく速い流速で、成分を移動するように適合されている、請求項11に記載の装置。

【請求項13】 前記計算手段が、前記処方混合物を検査して脂質成分がその一部であるかどうかを決定するように、ユーザーが現在調製されている該処方混合物中の脂質成分の存在のために予想される曇った外観を伴って調製される次の処方混合物を拒絶するかどうかを決定するように、ユーザーが拒絶を表明した場合に該処方混合物の該調製を停止するように、そしてユーザーが拒絶を表明しない場合にこのような予想される曇りの警告を発するように適合されている、請求項9に記載の装置。

【請求項14】 前記計算手段が、複数の処方混合物を受容してそれらを調製用待ち行列に並べるように適合されており、該計算手段が、該待ち行列にある各処方混合物を検査してその中の所定成分の共通点を決定するように、そして所定成分のこのような共通点を有する該処方混合物を共に分類するために該待ち行列内の該処方混合物を再び並べるように適合されている、請求項9に記載の装置。

【請求項15】 前記計算手段が、処方混合物を調製する患者のプロフィールに関連したデータを回収するように適合されており、ここで、該患者プロフィールデータが、少なくとも、該患者の名前、年齢および体重を含み、該計算手段が、複数の範疇の患者に関連したデータを回収するように適合されており、各範疇が、各範疇に特異的な混合物成分の所定限界を含み、該計算手段が、該範疇の1つの患者用の処方混合物中の成分の量を比較するように、そしてある成分が該処方混合物中の該成分の所定限界外にあるとき、信号を生じるように適合されている、請求項1に記載の装置。

【請求項16】 前記患者範疇が、大人患者、小児患者、新生児患者および未熟児患者を含む、請求項15に記載の装置。

【請求項17】 前記信号が、前記処方混合物が調製されるのを防止するように適合されている、請求項15に記載の装置。

【請求項18】 前記患者プロフィールデータが、さらに、長期間にわたる該患者の体重および混合物処方の履歴を含み、前記処理手段が、将来のある時点での該患者の体重の予測を含めて、該患者に関する報告書を作成するように適合されている、請求項15に記載の装置。

【請求項19】 前記計算手段が、処方混合物を調製する患者のプロフィールに関連したデータを回収するように適合されており、ここで、該患者プロフィールデータが、少なくとも、該患者の名前、年齢および体重を含み、該計算手段が、特定の患者の処方混合物に添加できる混合物成分の量の限界に関連したデータを回収するように適合されており、該計算手段が、ある患者用の処方混合物中の成分の量を比較するように、そしてこのような限界の1つまたはそれ以上を超える理論的根拠を説明するデータの許可入力が必要であるように適合されている、請求項1に記載の装置。

【請求項20】 前記データの許可入力が、少なくとも、医師または薬剤師によるデータ入力である、請求項19に記載の装置。

【請求項21】 このような限界の1つ以上を超える前記理論的根拠を説明する必要データがない結果、前記計算手段が、前記処方混合物の前記調製を停止する、請求項19に記載の装置。

【請求項22】 前記記憶手段が、原料容器から前記細長中空移動手段を通して前記最終容器へと前記配合機を準備するのに必要な流体の量に関連したデータを含み、前記処理手段が、該配合機を準備するのに必要な量だけ成分の量を多くするように適合されている、請求項1に記載の装置。

【請求項23】 前記処理手段が、混合物処方の調製に関連した切換可能入力を受容するように適合されており、該入力が、所定量の第一成分、該第一成分用の希釈剤の量、および比較的少量の1種以上の追加成分を要求し、ここで、全混合物処方が、所定全量であるべきであり、前記計算手段が、該所定全量を超えないように、同じ希釈剤容量に対する代替物として、比較的少量の該1種以上の追加成分の容量を使用するように適合されている、請求項1に記載の装置。

【請求項24】 処方混合物を調製するために、個々の原料容器から細長中空移動手段を通して最終容器へと所定量の製薬成分を選択的に移動するように適合された少なくとも1台の製薬配合機の操作を制御する方法であって、該方法は、計算手段を利用し、該計算手段は、該装置を操作し該配合機を制御して所定混合物を調製する指令を保存する記憶手段を有し、該記憶手段は、該処方混合物を調製するために移動され得る複数の該製薬成分に関連したデータ、および該装置

が制御するように適合された該配合機の少なくとも1台の操作特性に関連したデータを含み、該計算手段は、制御すべき各配合機と連絡リンクを確立する少なくとも1個の連絡ポートを含み、該方法は、以下の工程を包含する：

該計算手段において処方混合物を受容する工程；

該処方混合物の製薬成分の量を同定し決定する工程；

該製薬成分の互いに対する相溶性を決定する工程；

該処方混合物の調製中に該成分を移動させる順序を決定する工程；および

該処方混合物を調製するのに使用する該少なくとも1台の配合機に、該処方混合物を調製する該指令を伝達する工程。

【請求項25】 前記量を同定し決定する前記工程が、各成分の量を、前記処方混合物を調製する前記配合機が移動できる指標に変換する工程を包含する、請求項24に記載の方法。

【請求項26】 複数の製薬成分に関連した前記データが、複数の群に分類される製薬成分のデータベースを含み、各群の該成分が、共通の相溶性特性を有し、該データベースが、各群の他の群に対する相溶性および／または非相溶性を特定するデータを有し、前記相溶性決定工程が、さらに、

前記処方混合物を検査して、その中に存在している特定の群の成分および他の同定した群に対する各群の相溶性特性を同定する工程を包含する、請求項24に記載の方法。

【請求項27】 前記順序決定工程が、群内で互いに相溶性の成分が既知一般混合規則に一貫して前記最終容器に同時または順次に添加されるように、混合順序を決定する工程をさらに包含する、請求項26に記載の方法。

【請求項28】 前記既知一般混合規則が、
カルシウム塩の前にリン酸塩を添加すること；
リン酸カルシウムの溶解度を、カルシウム添加時の前記処方混合物中の溶液容量を基礎にして決定すること；および
処方混合物に最後にカルシウムを添加すること、
を包含する、請求項27に記載の方法。

【請求項29】 前記順序決定工程が、さらに、混合順序を決定する工程を

包含し、それにより、郡内で互いに相溶性の成分が、前記最終容器に順次添加され、その結果、リンスの回数ができるだけ少なくされ、該リンスが、ある群の成分が他の群にある移動すべき次の成分に対して非相溶性であるために、該最終容器の近くにある細長中空移動手段を洗浄するように行われる、請求項26に記載の方法。

【請求項30】 前記製薬成分の量を同定し決定する前記工程が、さらに、前記処方混合物の成分として脂質を同定する工程、およびユーザーが該処方混合物の前記調製を停止する選択肢を選択するなら、該ユーザーにそれを提供する工程を包含する、請求項24に記載の方法。

【請求項31】 前記脂質含有処方混合物が停止されない場合には、次に調製する処方混合物が脂質の存在のために曇った外観を示し得るという警告が発せられる、請求項30に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、一般に、製薬混合物を調製し把握する方法および装置に関する。さらに特定すると、本発明は、配合装置を制御するために非経口混合物用の処方を調製して調製混合物を把握する戦略に関し、この戦略は、コンピュータソフトウェアで実行される。

【0002】

(発明の背景)

非経口製薬混合物は、無菌状態で共に混合される滅菌薬剤の組合せであり、静脈注入向けである。これらの混合物は、比較的簡単であるかまたは非常に複雑であり得、複数の活性成分を含有させると共に、その複雑性が高まる。栄養混合物は、病院で患者を治療するために病院薬剤部で頻繁に調製される複雑な非経口混合物の一例である。一般に、非経口栄養混合物（「PN」）は、殆どのタイプの静脈給送用栄養液をいう。全非経口栄養混合物（「TPN」）は、一般に、成分として脂質を含有しないPNをいい、そして全栄養混合物（「TNA」）は、脂質を含有するPNをいう。

【0003】

病院の薬剤部は、配合センターまたは介護施設であり、代表的には、医師が単独でまたは栄養士、薬剤師または他の介護スタッフと共に決定する処方を調製または配合する。この薬剤部は、毎日、多数のPNを配合する必要がある。実際のPNの配合は、主として、配合機と呼ばれる電気機械的な混合装置で行われるが、この配合機は、非常に精巧であり、製薬処方で示されているように、異なる割合で多くの異なる成分を混合するように適合されている。

【0004】

配合機には、高容量配合機が挙げられ、これは、PN中で通常比較的高容量で存在している成分（例えば、アミノ酸、滅菌水、脂質およびブドウ糖）を比較的高速で移すことにより、PNを調製するように適合されている。このような配合機には、the Clintec Nutrition Division of Baxter Healthcare Corporationにより製造

されたAUTOMIX 3+3配合機が挙げられる。

【0005】

配合機には、また、同社からMICROMIX配合機として販売されている配合機のような低容量配合機が挙げられる。MICROMIX配合機は、PN中で通常比較的低容量で存在している成分を正確に移すように適合されている。

【0006】

代表的には、高容量成分をAUTOMIX配合機を使って最終容器または最終バッグに添加し、次いで、それより低容量の成分を移すために最終バッグをMICROMIX配合機に移すことによって、MICROMIX配合機およびAUTOMIX配合機の両方を利用することにより、薬剤師が所定のPNを生成することは普通に行われている。単一の配合機が、高容量成分および低容量成分の両方を順次または同時のいずれかで移す能力があり得ることは、理解できるはずである。あるいは、この単一の配合機は、高容量モジュールおよび低容量モジュールの両方を有し得、これらは、共通移動チューブ（これは、共通マニホールド、最終バッグまたは容器に接続されている）または別個のポート（これは、最終バッグにある）に、流体を移し得る。

【0007】

このようなPNを許容できるコストで調製するためには、PNをできるだけ効率的に配合することが重要である。効率は、一般に、一定時間にわたって調製されるPNの数（すなわち、「処理能力」）を最大にするように努めることにより、達成される。しかしながら、PNを正しく調製することが複雑であるために、このような処理能力が落ちる傾向にある。複雑性の領域は、特定の患者用の一定処方に適当なPNを決定する際、このPNを正確に調製する際、およびこのPNの会計または請求の際に、見られる。しかしながら、患者の安全性は最優先事項であり、効率的なPNの調製は、エラーの可能性が殆どなしで達成されなければならない。

【0008】

特定の患者に対して正しい処方を調製する際に、薬剤師は、多くの作業（適当な成分およびそれらの各量の評価および決定を含めて）を実行しなければならない。

い。患者特異的因子（例えば、患者のタイプ、すなわち、新生児、および患者の体重）が考慮される。薬剤師がこのような評価および決定を行う能力を改善すると、その処理能力は高まり、エラーの可能性は低くなる。記録をとる目的のために、薬剤師は、何故、その処方が一般に望ましい量の原液とは異なるのかを永久的な記録に書き留めておくことが望ましく、時には、そうする必要がある。

【0009】

製薬業務で周知であるように、PNを調製する際に関与している複雑性の多くは、所定PNに入っている成分に関連した相溶性（compatibility）の問題から起こる。相溶性とは、ある薬剤とその薬剤が接触する他の全成分（これには、希釈剤、容器、および同じPN中の他の薬剤が挙げられるが、これらに限定されない）との間の相互作用として、定義される。相溶性は、2つの下位範疇に分割され、これらは、化学的な相溶性だけでなく、物理的な相溶性でもある。物理的相溶性とは、その薬剤の物理的外観を変える非相溶性として定義され、その結果、沈殿、気体発生または色変化のような視覚変化が生じる。化学的非相溶性は、視覚的には認められず、分析的に試験されなければならない。化学的非相溶性は、活性薬剤の変化（例えば、酸化または光分解）の結果として起こる。相溶性に影響を与え得る要因には、全希釈剤容量、濃度レベル、混合順序およびpHが挙げられるが、これらに限定されない。

【0010】

相溶性および非経口混合物の評価には、2つの段階がある。まず第一に、この混合物の調製と患者への送達完了との間の期間における全PNの相溶性は、配合前に評価されるべきである。第二に、この配合調製工程は、その配合工程が進行している間、相溶性を考慮する様式で、計画されなければならない。例えば、最終混合容器または任意の中間混合容器に添加する原液とその容器内で存在している溶液との間の相溶性が、評価されるべきである。多くの場合、他の溶液と非相溶性である濃度で包装された原液は、このようなチャンバ中で互いに接触される前に、希釈されなければならない。

【0011】

理解できるように、これらの溶液を添加する容器中に多量の希釈液が既に存在

しているとき、最大の希釈が起こる。例えば、アミノ酸またはブドウ糖の原液は、PNの大部分を占めるが、それでも、典型的には、殆どの添加剤と相溶性である。それゆえ、これらの溶液は、添加した原液を希釈するために、この最終容器または任意の中間混合チャンバに最初に移されられると思われる。

【0012】

考慮しなければならない別の複雑性には、この配合機の共通流路に沿って互いに非相溶性である高濃度溶液間での接触の防止がある。代表的な場合には、原液は、移動流路の殆どに対して、別のチューブに沿って流れ得るものの、2種の非相溶性の原液に共通な移動流路に沿った部分が存在し得る。この共通流路は、中間混合チャンバにあるような流路のいずれかの部分に沿って、または中間混合チャンバの後で、または切換弁の後で、存在し得る。

【0013】

ある溶液が共通流路に沿った第二溶液と非相溶性となる可能性を低くする1方法は、各溶液を移した後、この共通流路をフラッシュすることである。このようなフラッシングは、先の溶液およびフラッシュ後に添加する溶液の両方と相溶性である溶液を使って、達成される。理解できるように、頻繁にフラッシングすることにより、これらの非相溶性溶液は希釈され、それにより、それらは相溶性になるが、また、処理能力が低下する。

【0014】

また、このようなフラッシング計画用の流体源が存在しなければならない。このようなフラッシング溶液源は、この処方の一部をなす相溶性溶液源または下流チャンバ中に存在している溶液（例えば、この最終混合容器中の混合物）のいずれかであり得る。しかしながら、現在の製薬業務では、フラッシング溶液として使用される所定量の溶液は、典型的には、まず、便宜上および希釈の目的で、この最終容器に移され、フラッシング溶液としては利用されない。この場合、初期設定により、この最終バッグ中の溶液は、フラッシュする溶液と相溶性でなければならず、このフラッシング溶液は、この最終容器から引き出される。この最終容器からフラッシュ液を引き出し、このフラッシュ液を最終容器に戻すと、処理能力が低下する。他方、フラッシングのために一定量の希釈原液を押しとどめる

と、2種の非相溶性の溶液が、相溶濃度まで正しく希釈されることなく、この最終混合チャンバ中で互いに接触する場合が起こり得る。

【0015】

効率を高める目的で、薬剤師は、典型的には、この配合機の操作計画に基づいて、（原液濃度で）互いに相溶性の成分がリンス（これは、薬剤師が設定する）間で共に順次添加されるように、溶液容器を分類する。種々の溶液の相溶性に関して判定を行った後、薬剤師は、ステーション1～4上の1セットの相溶性溶液、ステーション5～8上の第二セットの相溶性溶液などを分類し得、リンスは、ステーション4、ステーション8などの後に設定される。しかしながら、特定の混合物には、相溶性である5種の溶液が必要であり得る。リンスを設定するには、長い時間と多大な労力が必要であるので、薬剤師は、このステーションの配列およびリンス計画を調節するよりもむしろ、前後にリンスを有するステーションに第五成分を留め得る。しかしながら、これは最適ではない。

【0016】

TNAおよびTPAの混合物を含有する複数処方を配合するときに薬剤師が考慮する他の要件には、脂質を含有すべきでない最終溶液中で痕跡量の脂質が存在する際の脂質曇りがある。曇りは、1～3ppm程度の少ない量で存在している脂質により、発生し得る。このような曇りは、典型的には、脂質を含有しない処方の直前に脂質を含有する処方を配合するとき、起こる。脂質曇りは、一般に、健康上有害なものとは考えられていないが、しかしながら、注入するPNでの脂質曇りは、後に、PNについて、相溶性PN溶液を処方する際のエラーから生じる許容できない処方であると間違えるおそれがあり、曇りのある溶液を間違えて捨ててしまう場合がある。

【0017】

もし、脂質曇りが問題であるなら、薬剤師は、脂質を含有する各処方を配合した後、この配合機をフラッシュすることにより、このような問題を回避しようと努め得る。しかしながら、このようなフラッシングは、処理能力を低下させるので、完全に有効であるとは言えない。処理能力を高めるために、薬剤師は、脂質処方を分類することにより、このようなフラッシングを少なくし得るが、しかし

ながら、このような分類は、融通性に対してマイナスの影響がある。もし、脂質曇りが問題ではないなら、この溶液を配合してPNを患者に投与する人に対して、脂質曇りが起こる可能性を伝えて、その投与者がこの混合物は安定ではないと間違って考えることを防止するべきである。

【0018】

脂質曇りを防止しようと努める他の方法は、これらの脂質の最終混合容器への完全に別個の流路を使用することである。しかしながら、一旦、脂質が、最終容器中で存在していると、この最終容器に由来の溶液を使用したフラッシングまたはリンスにより、脂質は、この流路に導入されて、次のPNで脂質曇りを引き起こし得る。

【0019】

薬剤師が考慮しなければならない配合の複雑性に加えて、これらの配合機の精度限界があり、この配合機の精度限界より低い容量レベルで成分を有する処方は、おそらく、注射器を使用して手で添加されるようになる。このような手動添加は、処理能力を低くする。また、PNを患者に投与する際に避けられない非効率（例えば、投与セット中の残留容量）もまた、考慮しなければならない。これらの複雑性を明らかにすることは、時間がかかるうえに、非効率的な作業および業務の原因となることが分かっている。

【0020】

償還および記録をとる目的のために、施設の会計システムに手動または電子的のいずれかで伝達される情報を報告することにより一般に達成される調製混合物が把握されなければならない。ある混合物が正しく把握されることを保証するために薬剤師が実行しなければならない処置は、効率を高めるために、できるだけ少なくするべきである。

【0021】

それゆえ、本発明の主要な目的は、非経口栄養液を調製し把握する改良方法および装置を提供することにある。本発明のさらに他の目的は、非相溶性となる場合を少なくするように非経口混合物を調製する方法および装置を提供することであり、これは、好ましくは、種々の処方混合物で示された多くの既知の活性成分

および他の成分に適合させる方法をソフトウェアで実施することを包含する。さらに特定すると、関連した目的は、非経口混合物用の処方を調製し、その配合装置を制御し、そして調製混合物を正しく把握する戦略を提供することにある、この戦略は、コンピュータソフトウェアで実施される。

【0022】

本発明の他の主要な目的は、主に、実行すべきリンス回数をできるだけ少なくすることによって、配合機の処理能力を高めることにより、非経口混合物を調製するこのような改良方法および装置を提供することにある。

【0023】

本発明の関連した目的は、例えば、設定時間にわたって調製し得る処方の数を最大にすることにより、処方をさらに効率的に調製するために、これらの処方中に存在し得る複数の混合溶液または相溶性群の順序および再順序を選択的に決定する規定にある。

【0024】

本発明のさらに詳細な目的は、成分を混合する中間混合チャンバ（例えば、漏斗）の内容物を最終混合チャンバ（例えば、最終バッグ）に移す前に、この中間混合チャンバを利用するタイプの配合機を制御する改良方法および装置を提供することにある。

【0025】

本発明の他の目的は、処方から混合物を効率的に調合し安全に配合する薬剤師の能力を高めるための患者特異的データの規定にある。

【0026】

本発明のさらに他の目的は、この配合機の精度限界および患者にPN（例えば、投与セットで失われた流体）を投与する際の非効率を薬剤師が効率的に補うことが可能な改良方法および装置を提供することにある。

【0027】

本発明のさらに他の目的は、所定処方の代わりとなる成分の高濃度処方を含むが得られた混合物の容量が最小になるように他の相溶性成分により希釈流体が供給され得るかどうかを決定する改良方法および装置を提供することにある。

【0028】

本発明の他の目的は、推奨限界に固執しないとき、この配合を制御してユーザーに警告（このような警告は、誤って無視されない）を与えるこのような改良方法および装置を提供することにある。関連した目的は、警告を無効にする際の理論的根拠の入力および記録を提供することにある。

【0029】

本発明の他の目的は、脂質曇りの可能性およびこのような曇りが不適当な沈殿物であるとうっかり間違える可能性を少なくするかまたはそれらの可能性をユーザーに警告する方法および装置を提供することにある。

【0030】

これらの目的および他の目的は、添付の図面を参照しつつ、以下の詳細な説明を読むと、当業者に明らかとなる。

【0031】

（詳細な説明）

大まかに言えば、本発明は、製薬混合物の配合を制御する方法および装置に関し、この場合、この配合は、1個またはそれ以上の配合機により行われ、これらは、これらの配合機と相互連絡している制御装置コンピュータまたは処理手段に対して、遠く離れて位置し得る。図1を参照すると、制御装置コンピュータまたは制御装置10は、製薬データをデータベースの形態で保存するのに十分なメモリだけでなく、配合機および他の周辺機器を制御する際に使用する操作ソフトウェアを有する。コンピュータ10は、好ましくは、マルチユーザ・マルチタスキングコンピュータであり、これは、通信回線22（これは、ワイヤ付きまたはワイヤレスであり得、ローカルエリアネットワーク、広域ネットワークまたはインターネットまたは上記の組合せの一部であり得る）によって配合機12、14および16および他の周辺機器（例えば、プリンタ18および20）に接続するコミュニケーションインターフェイスを有する。コンピュータ10は、ディスプレイ23およびキーボード25だけでなく、現時点での市販コンピュータに一般的な他の付属品および機能を有し得る。

【0032】

他の周辺機器には、キーボードおよびディスプレイ（例えば、ラップトップコンピュータ26）または他の入力装置または他の手動装置（これは、処方を入力し、そしてこの制御装置コンピュータのソフトウェアを操作する指令を入力するように適合されている）を有するダムターミナル24を挙げることができる。これらの配合機は、医療施設（例えば、病院）の異なる領域、または病院の異なる階または異なる病院にさえ設置され得る。配合機12および14だけでなく、プリンタ18およびターミナル24は、図1では、病院Bに設置され得るのに対して、この機器の残りは、病院Aに設置されるように図示されている。好ましくは、図示しているように、配合機または配合機の組合せの近くには、配合する処方混合物に付けるラベルを印刷するプリンタが設置されている。制御装置コンピュータ10は、好ましくは、汎用病院コンピュータ28（これは、特に、請求書の明細を作成し記録するのに使用され得る）と相互連絡している。

【0033】

本発明は、配合機12、14および16のような配合機を制御するように適合されている。病院Bで2台の機械があることは、処方混合物を調製するために、2台の異なる型の配合機（例えば、一例として、前記AUTOMIXおよびMICROMIX配合機）が組み合わせて使用され得ることを意味する。それゆえ、配合機12は、高容量の添加剤の移動向けの配合機であり得、そして配合機14は、低容量の添加剤向きの配合機であり得る。さらに、配合機16は、高容量および低容量の両方の成分を移動するのに適合され得る。

【0034】

図2を参照すると、低流速モジュール配合機の透視図が図示されており、これは、個々の原料容器30から低容量成分（例えば、微量栄養素および他の薬剤）を移動するように適合されている。しかしながら、処方混合物は、高容量添加剤および低容量添加剤を移動するように適合された単一配合機16により、または単一最終バッグ46に装着された複数配合機により、調製され得る。

【0035】

1実施形態では、高い精度が望ましいとき、例えば、低容量添加剤をPNに添加しているとき、容器30に由来の流体は、別個の独立した流体導管32を通

て、単一の中間容器または漏斗34（これは、ローカルセルアセンブリ36から吊されている）に移動される。ローカルセルアセンブリ36は、漏斗34の全重量を秤量して出力信号を発生し、これは、任意の一定時点での漏斗36内の流体の量を表示している。漏斗34は閉じられ、圧力導管38に接続されており、これは、例によれば、圧力手段および閉塞手段（例えば、弁40）に接続されている。この圧力手段は、好ましくは、単一蠕動ポンプであり、これは、漏斗34において、正および負の圧力を選択的に生じて、漏斗34からおよびそこへの流体の流量および方向を制御できる。漏斗34はまた、外部導管42に接続され、これは、第二閉塞手段44へと伸長しているが、これは、漏斗34と最終バッグまたは容器46との間に差し挟まれている。閉塞手段40および44および圧力手段を選択的に操作することにより、流体は、この漏斗に引き入れられ、そして、そこから移動される。この機械の同じ部分はまた、流れ方向を制御でき、その結果、流体は、最終バッグ46に移動でき、漏斗34をリンスする目的のために、この最終バッグから除去できる。

【0036】

少なくとも大体1990年4月現在、低容量成分を移動するように適合された配合機の一例の詳細な操作は、米国特許第5,228,485号で記述され、これは、本発明と同じ譲渡人に譲渡されており、その内容は、本明細書中で参考として援用されている。現在市販のMICROMIX配合機は、'485特許と比較した一定の改良を含み得るが、この特許で記述されたものと類似していると考えられている。

【0037】

配合機12はまた、それ単独でまたは容積送達方法と組み合わせて、1個またはそれ以上のポンピング機構および切換機構のような他の操作方法を利用して添加剤を移動するアセンブリを包含し得、これは、多分、BAXA Corporation of Englewood, Coloradoにより市販されている配合装置のような校正を含む。

【0038】

図3を参照すると、配合機50のさらに他の実施形態が描写されており、これ

は、高容量添加剤を移動するのに特に適している。配合機50は、多数の独立ポンピングステーション52を含み、これらは、使い捨て移動セット54と協同して、個々の原料容器56から最終容器58へと流体をポンプ上げる。少なくとも大体1999年現在、低容量成分を移動するように適合された配合機の一例の詳細な操作は、米国特許第4,712,590号および第5,927,349号（これは、本発明と同じ譲渡人に譲渡されており、その内容は、本明細書中で参考として援用されている）で記述されている。現在市販のAUTOMIX配合機は、'485特許および'349特許と比較して、一定の改良を包含し得るが、本特許で記述のものと類似していると考えられている。

【0039】

（処方調製の）

本発明の好ましい実施形態を利用する方法の一例では、医師または他の医療提供者または提供者群は、何が患者の非経口的栄養法に必要であるかを決定し処方を施す。次いで、薬剤師は、この処方を、患者に投与すべきPN中の特定量または特定濃度の添加剤に変換する必要がある。これらの量は、特定の患者に依存して、変わる。例えば、患者は、多量の流体を非経口的に受け入れないかも知れず、また、できるだけ少ない量の流体の範囲内で達成するには、栄養上の要求が必要である。流体に制約がある患者の一例には、新生児患者がある。所望量の添加剤をさらに少ない全容量で投与するためには、最終バッグ46内の添加剤の濃度レベルは、PN中では、もっと多くの希釈剤容量が使用できる場合よりも高くされ得る。この高い濃度は、PN中の他の添加剤との相溶性の問題を引き起こす可能性が高くなり得、患者の許容限界を超え得る。

【0040】

図3aを参照すると、好ましい実施形態では、薬剤師は、キーボード25を使用して、患者の身元確認データ（例えば、患者IDコード）を制御装置に入力する（ブロック70）。制御装置10は、次いで、この施設のデータ保存位置（例えば、コンピュータシステム28）から患者特異的データを要請し受容して（ブロック72）、このような情報をディスプレイ23で表示する。好ましい実施形態において制御装置10で好ましく使用される患者特異的データの1形式は、患

者のタイプ（例えば、未熟児、新生児、小児または大人など）である。代替実施形態では、この提供者は、この患者特異的データを、制御装置10またはその中の保存位置に直接入力する。

【0041】

制御装置10はまた、保存位置にある最終バッグ46中の異なる混合物の許容濃度レベルに対して、好ましい範囲を保持する。1実施形態では、制御装置10はまた、このデータ保存位置において、種々の患者のタイプに対する成分の濃度範囲を保持して、特定の患者タイプに対するタイプ依存範囲と共に、好ましい濃度範囲を設定し得る。さらに他の実施形態では、このデータ保存位置では、患者の属性（例えば、種々の患者の年齢および体重）に対応した範囲が保持され得、制御装置10は、属性特定範囲と共に、好ましい濃度範囲を設定し得る。

【0042】

さらに他の実施形態では、この制御装置はまた、患者の年齢のような所定の患者特異的因子に基づいてこの濃度範囲を調節するアルゴリズムを含み得る。

【0043】

それゆえ、この患者特異的データに基づいて、制御装置10は、これらの好ましい範囲が患者特異的タイプに適當かどうかを評価し得、次いで、この範囲を調節し得る（ブロック74）。

【0044】

医療提供者は、次いで、例えば、キーボード25を使用することにより、この処方を入力する（ブロック76）。この処方を入力する際、この提供者は、配合時にPNが処方に対応するように、その成分溶液の濃度レベルを設定する。制御装置10は、この処方を数個の異なるフォーマットで入力させる。例として、制御装置10は、その最終溶液中のパーセント（単位容量あたりの濃度または患者の単位体重に対応する量）で、これらの成分の入力を受容し得る。

【0045】

この提供者がこの処方を入力するにつれて、制御装置10は、決定した範囲に対して入力濃度を検査する（ブロック78）。もし、この範囲外の濃度を入力したなら、ディスプレイ23にエラーメッセージが表示される。それに加えて、も

し、この提供者が不適当なフォーマットで成分を入力したなら、この医療提供者を警告するために、このディスプレイには、エラーメッセージまたは警告メッセージが表示される。不適当なフォーマットの一例には、この濃度が患者の体重あたりの測定単位で入力されているが、患者の体重が患者特異的データの一部として入力されなかった場合がある。

【0046】

代替実施形態では、全ての濃度を入力した後、制御装置10は、次いで、種々の成分を再検討して、その成分に対して設定した範囲外の成分をエラーメッセージで強調し得る。

【0047】

さらに他の実施形態では、保存位置において、種々のタイプの患者に対応する種々の処方テンプレートが保持され得る。次いで、薬剤師または制御装置10は、このテンプレートを呼び出して、テンプレートを受容または調整し得る。さらに他の実施形態では、保存位置において、患者の先の処方が保持され得る。次いで、薬剤師または制御装置10は、以前の処方を読み出して、本発明の処方として使用するために、以前の処方を調整または受容し得る。

【0048】

警報が表示されたとき、その濃度がたとえ範囲外であっても、この濃度は、提供者の医学上の判断では、依然として、望ましい場合がある。次いで、制御装置10は、ある所定の場合には、この提供者が警報を無効にできるようにし得る（ブロック82）。制御装置10は、ある因子の1つまたは組合せが出現した場合、無効を許容する。1つの因子には、この処方を入力する提供者が特定の警報を無効にするクリアランスを有するかどうかである。各警報は、この無効を許容する前に、異なるレベルのクリアランスを必要とし得る。一部の警報は、無効にされ得ない。

【0049】

この提供者の素性およびクリアランスレベルは、制御装置10が要求する独自のパスワードにより確立され得、そして適当な時点（例えば、この処方の入力開始時または警報の出現時）に入力され得る（ブロック84）。この提供者の素性

を確立する他の方法（例えば、キーワード、網膜スキャンなど）もまた、考慮される。

【0050】

この提供者のクリアランスを確立することに加えて、記録をとる目的で、提供者がエラーメッセージを認識して理解していることを検証する。制御装置10は、この無効化に対する理論的根拠をディスプレイ23上に表示されるノートスクリーンに入力することを要求し得る。ある種の警報状況には、制御装置10は、理論的根拠があっても、いずれの無効化も許容しない（ブロック86）。

【0051】

（相溶性分類）

本発明の好ましい実施形態は、これらの成分およびその成分が配合プロセス中に接触する溶液、また、この配合が完了した後の最終溶液バッグ46中の溶液の相溶性を評価する。

【0052】

現在の業務では、最終調製PNの評価は、薬剤師が日常的に実行するプロセスである。薬剤師は、最終調製混合物の成分を文献（これは、相溶性に関連した情報を含む）と比較する。多くの場合、この文献は、調製されるこの混合物中の成分の正確なタイプに十分に特異的ではなく、薬剤師は、得られた混合物が相溶性であるかどうかを決定する際に、専門的な判断を使用する必要がある。

【0053】

本発明に従って、複雑な混合物に対する全体的な相溶性評価は、主として、非経口栄養物の配合に焦点を当てており、これは、広範には、PNスクリーニングおよびリン酸カルシウム溶解度スクリーニングを含む。

【0054】

このプロセスは、好ましくは、全PN添加剤を制御装置10で設定される限界と比較する第一スクリーニング工程を包含し、これは、上記のように、好ましい濃度限界を範囲設定する工程を包含し得る。

【0055】

第二工程は、アミノ酸、ブドウ糖および脂質ベース成分の最終濃度を、試験し

た混合物のデータベースと比較することを包含する。アミノ酸の比較は、ブランド特異的である。混合物のデータベースは、混合物の試験によって、また、公開された文献を利用することによって、適合されている。この混合物のデータベースは、好ましくは、時間および温度のような研究条件のメモと共に、安定な混合物および不安定な混合物の両方に対する濃度を含む。好ましいデータベースは、同定した原料成分（例えば、ブランド名のアミノ酸）を有する混合物を含む。

【0056】

第二工程では、所定混合物は、混合物のデータベースと比較される。好ましくは、この比較は、まず、同定した原料成分を有する混合物に対して実行される。もし、所定混合物が、一定範囲の安定な混合物に入るなら、本発明は、薬剤師に通知を発することなく、次の工程に進む。この範囲は、例えば、安定な混合物中の対応ベース成分の量または濃度レベルの設定パーセントによって、一定の変動量だけ設定され得る。

【0057】

しかしながら、このデータベースに含まれる不安定な処方（好ましくは、土のベース成分量の設定変動）に一致している（または安定および不安定の入り混じっている）混合物は、未だに第一スクリーニング工程に合格していないが、潜在的に安定であると呼ばれ得る。

【0058】

本発明の1実施形態では、もし、この所定混合物が、不安定な混合物と一致するなら、それより先の工程（例えば、一致した混合物の研究条件が本発明の条件と同等であるかどうかをスクリーニングする工程）が実行され得る。本発明は、この混合物がその研究条件下で潜在的に不安定な混合物と同等であるとの警告を薬剤師に対して発する。

【0059】

さらに他の実施形態では、このデータベースに含まれるいずれの安定または不安定な混合物とも一致しない混合物は、再評価される。これが行われるとき、そのアミノ酸のブランドは無視され、この混合物は、次いで、全データベースと比較される。この比較結果は、以前に記述した同じ段階に続いて、処理される。好

ましくは、薬剤師は、このデータベース混合物のアミノ酸ブランドを無視することについて、警告を受ける。もし、この混合物が、全データベースの再評価後、このデータベースと一致しないなら、本発明は、薬剤師に対して、類似のPNが以前には試験されていないという警告通知を発する。

【0060】

リン酸カルシウム溶解度スクリーニングに関して、同じ溶液中のカルシウム塩およびリン酸塩の溶解度は、多くの変数に依存しており、これらには、濃度、温度、塩形状、混合順序、pH、アミノ酸濃度、他の添加剤および時間が挙げられるが、これらに限定されない。薬剤師が、このカルシウム塩およびリン酸塩の両方の最終濃度を、所定のアミノ酸ブランドおよび最終濃度に特異的な溶解度曲線と比較することは、従来技術で実施されている。

【0061】

本発明では、複雑な配合プロセスにおけるリン酸カルシウム溶解度スクリーニングは、このカルシウム塩およびリン酸塩の両方の最終濃度と既知の相溶性のマトリックスとを比較する制御装置10により、達成される。このマトリックスは、薬剤師により保存位置に入力され得るか、またはこのデータベースに予め入力され得る。本発明は、このアミノ酸ブランドおよび最終濃度によって相溶性を仕分けするために、このマトリックスを使用する。例えば、特定のアミノ酸ブランドに対するリン酸カルシウム溶解度マトリックスは、1%、2%および4%の最終アミノ酸濃度に対するカルシウム塩およびリン酸塩の相溶濃度を有し得る。本発明は、溶解度の限界を決定し、それを超えているなら、薬剤師に対して警告を発する。

【0062】

さらに他の実施形態では、制御装置10は、ディスプレイ25において、特定のアミノ酸に対するリン酸カルシウム溶解度を描写する形状のグラフを作成して表示し得、また、薬剤師が相溶性処方を獲得するのを助けるために、その溶解度形状に対して所定混合物の名称を提示し得る。

【0063】

しかしながら、この最終バッグ中に存在している処方が相溶性であるかどうか

を決定することに加えて、この配合プロセス中の相溶性が評価されなければならない。例えば、接触時点でのある溶液と第二溶液との相溶性が評価されなければならない。第二流体は、共通導管、中間混合チャンバまたは最終バッグ中に存在し得る。この潜在的な問題を克服するために、薬剤師は、この配合プロセスに対する総体的な規則を採用し得る。例えば、この最終バッグ中に存在している全添加剤が、最終バッグへの追加成分の添加時点で、できるだけ多く希釈されるように、まず、この最終バッグに、全希釈剤容量を添加することが一般的に実施されている。しかしながら、このようなことを実施すると、この配合プロセス中にて、このような希釈剤でリンスする性能が低下する。

【0064】

本発明の重要な局面に従って、制御装置コンピュータ10は、このような相溶性成分をこの最終バッグまたは中間混合チャンバに同時に配合可能とするために、成分の既知の相溶性を利用し得る。それに加えて、原料溶液を使ってリンスが達成され得るが、この原料溶液は、このリンスの前後に、リンスした部分を通して流れる両方の溶液と相溶性である。それゆえ、大容量添加剤は、小容量添加剤と同時に、この最終容器またはバッグに移動され得るか、または中間混合チャンバに移動され得、またはリンス流体として使用され得る。このような相溶性スクリーニングおよび同時配合により、本発明は、混合物を配合する速度を最大にでき、その結果、この制御装置コンピュータだけでなく、これらの配合機がさらに効率的に使用される。

【0065】

本発明の重要な局面に従って、複数の群を含むデータベースを構築するために、相溶特性について成分を試験することが使用され、これは、成分の試験に基づいて、濃度依存相溶性を表わす。一例として、現在の知見に基づいて、以下で示す表1で確認された7群の成分がある。各個々の成分について1群を作る程度まで、または同じ成分について異なる濃度の別個の群でさえ、種々の成分の相溶特性についてさらに多くの知見が得られるにつれて、さらに多くの群の成分が定義され得ることが理解できるはずである。

【0066】

【表1】

表1
群の相溶性

群	相溶性	非相溶性
1	1, 2, 3, 6	4, 5, 7
2	1, 2, 3, 4, 6, 7	5
3	1, 2, 3, 4, 6,	5, 7
4	2, 3, 4, 6	1, 5, 7
5	6	1, 2, 3, 4, 5, 7
6	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7	-
7	2, 6, 7	1, 3, 4, 5

【0067】

これらの相溶性群は、試験結果に基づいて識別され、この配合プロセスがこのデータベース中の情報を使って実行できるように、この制御装置コンピュータ中に含まれ得る。このデータベースは、履歴、連続試験、およびデータベースへの他の薬剤および成分の追加によってさらなる知見および情報が獲得されるにつれて、確実に制御され、管理され、そして変更できるように、種々の位置に分散されるよりもむしろ、この制御装置コンピュータにだけ設置されているのが好ましい。

【0068】

本発明の好ましい実施形態では、このデータベースを基準にして、この制御装置は、配合機12、14および16のうちの1個における物理的配置には関係なく、原料容器30（図2）中の流体をその相溶性群に論理的に分類する。

【0069】

本発明のさらに他の実施形態では、この制御装置は、特定の処方について、存在する群の数およびそれらの群の相溶性群セット（それらの間では、全リンス回数が最小にされるようなリンスが必要である）への仕分けを計算するべきである。

【0070】

本発明のさらに他の実施形態では、この制御装置は、その最終バッグからのリンス液とは反対に、リンス液として原料溶液をより効率的に利用するために、その正しい配合手順を決定するのに、そのシステムの物理的制約のような他の入力を利用する。物理的制約の例には、中間チャンバまたは漏斗34の容量およびこのようなチャンバのリンス液の容量が挙げられ得る。

【0071】

一例では、この中間チャンバは、60mlの容量および30mlのリンス液の容量必要条件を備えた漏斗を有する。もし、この処方が、5mlの1群、20mlの2群、20mlの3群、55mlの4群および40mlの6群を要するなら、制御装置10は、昇順手順の代わりに、1群、2群、3群、6群および4群の配合順序を採用し得る。

【0072】

漏斗34を、1群、2群、3群、および6群（10ml）だけで部分的に満たすことに次いで、6群の残りを添加する前に、部分的に満たした漏斗を排水することにより、6群の流体の少なくとも30mlは、漏斗34を最初に満たした後に残り、そしてこの6群の流体は、リンス液として働き得、それにより、この最終バッグに由来のリンスの必要がなくなる。

【0073】

仕分け関係またはアルゴリズムの他の例は、ユーザーの要望を達成するために、この制御装置で規定され実行され得る（例えば、チャンバまたは漏斗34の排水回数を最小にするために、ある群の容量を他の相溶性群に割り当てること、できるだけ少なくされ得る）。

【0074】

このことに関して、上で述べたことを繰り返すと、表1では、7個の別個の群が含まれているものの、さらに別の群が規定されることが予想され、これらは、さらに精巧な知見および試験に基づき得る。その正確な群の数は、最終的に、使用する他の全ての成分に対する相溶性知見の複雑性の関数であり、非常に多数の群が規定されると考えられる。

【0075】

これにより、制御装置コンピュータは、さらに高い配合効率および速度が得られる配合工程をさらに正確に制御できるようになる。それに加えて、このデータベースは、その精巧さが増すにつれて、専有となると考えられ得、このデータベースを1箇所では制御することは、重要な保護となる（もし、このデータベースが、例えば、各配合機にあるプロセッサに分散される場合、この保護は存在しない）。

【0076】

（配合戦略）

本発明のさらに他の実施形態では、液体の曇りの可能性を認識しその最終バッグからのリンスを好ましくはできるだけ少なくすることを利用する混合戦略または方法は、図4b～4hで示されており、これらは、栄養処方混合物を供給するための少なくとも1台の配合機の操作を規定する方法の好ましい実施形態を図示している。この方法またはプロセスの開始（ブロック100）は、図4bで示されており、これは、処方がその制御装置コンピュータに入った後、起こる。

【0077】

本発明の代替実施形態では、この処方は、まず最初に、1つ以上の上記方法において、制御装置10によりスクリーニングされる。

【0078】

次の工程は、配合戦略（ブロック102）（これは、一部には、存在する配合設備の種類に依存している）を決定することである。

【0079】

このことに関して、先に言及したように、病院、他の医療施設または薬局は、高流速モジュール配合機12（図1）（これは、比較的に高い流速で、高容量の流体を移動するように適合されている）だけを有し得る。しかしながら、この施設がまた低流速モジュール配合機12を有する場合には、それは、低い流速で溶液を移動でき、これにより、一般に、非常に少量または少数の成分をバックに添加できるようになる。従って、特別に選定した高容量および低容量配合機を使用する場合、その配合機は、配合戦略を決め（ブロック102）、どの戦略を使用するかを決定する。このプログラムは、高流速（ブロック104）（これは、例

例えば、高流速モジュール配合機を制御する)、低流速(ブロック106)(これは、例えば、低流速モジュール配合機を制御する)、または高流速および低流速(ブロック108)(これは、例えば、高容量移動および低容量移動の両方に適切な単一の配合機16に使用される両方の機械装置を生じる)のいずれかを制御するように適合されている。

【0080】

まず最初に、この高流速のみを参照すると、この制御装置は、高流速のみ配合機設定(ブロック104)(これは、この最終バッグの一部である各高容量成分に対して、このプログラムを遂行する数回の計算を含む)に対して、初期配合機計算を実行する。これには、この移動が、移動される成分容量よりもむしろ移動される重量を使用することにより実行される場合、容量指標を重量指標に変換するための比重に基づいた計算が挙げられる。このことに関して、これらの配合機が、移動される成分の感知重量に基づいて移動する場合、処方は、その最終溶液のグラム、ミリリットルまたはパーセントで入力した測定値を使用して書き込まれ得、そしてそのソフトウェアは、これらの測定値を重量に変換することが必要であり得る。例えば、高流速モジュール配合機14および低流速モジュール配合機12は、中間容器または最終容器の重量または重量変化を利用して、配合する。

【0081】

これらの計算を行った後、ライン110は、図4cに延びており、ここで、脂質を含有する処方が、これらの脂質を、最初に、この最終バッグに移動させるべきかどうかの決定がなされ(ブロック112)、これは、ユーザーの設定である。このことに関して、ユーザーは、これらの脂質を、最初または最後に、この最終バッグに入れたいと思う場合があり、これは、厳密には、ユーザーが指定できる選択肢である。このような指定は、好ましくは、これらの配合機を施設で運転する前に最初に設定する規準に基づいている。

【0082】

このことは、これらの添加剤の全てを相溶性群に仕分けすることを含み、これは、上記表1で示したような共通の相溶性成分を分類することにより、行われる

。この最終バッグにおいて、最初に、脂質が移動される場合、相溶性メタ群 (meta-groups) の数が決定され、そして必要とされるリンス回数N (ブロック114) が決定され、次いで、このプログラムは、最初に、脂質を使って、大容量移動の手順を指定する。一旦、この手順が決定されると、ライン118は、図4dに延び、ここで、この配合機を操作する指令は、この配合機に伝達される (ブロック120)。

【0083】

あるいは、制御装置10は、他のユーザー設定 (これには、混合TPNの一般規則を反映した設定が挙げられる) を利用して流体を移動できる (ブロック116、124)。全非経口栄養素を混合する一般規則に関して、それらは、以下を含む：

1. リン酸塩は、カルシウム塩の前に添加される。

【0084】

2. リン酸カルシウムの溶解度の決定は、カルシウムを添加した時点で、このTPNバッグ中の溶液の容量に基づいて、行うべきである。

【0085】

3. 最後の添加剤として脂質を必要としないなら、カルシウムは、常に、このTPNバッグへの最後の添加剤であるべきであり、もし可能なら、1回のリンスに持ちこたえる。

【0086】

4. 相溶性群は、特定の例外が認められない場合、混合順序に一致するように、順次、番号を付けられる。

【0087】

配合機14が、その原料溶液の各々に対して最終バッグへの別個の導管を有する場合、この流体が最終バッグに添加されたことを保証するために制御装置10がポンプ上げ順序を設定し、このポンプ上げ順序の主な決定因子は、このバッグに入る流体とバッグ内に存在している流体の相溶性である。

【0088】

図4cを参照すると、これらの脂質が、この最終バッグ内に存在しない場合、

必要なリンス回数と同様に、相溶性群の数もまた決定され（ブロック122）、そして脂質を最後にした移動およびリンスの手順は、実行する配合方法の1つまたはそれ以上を使用して決定され、ライン126（これは、図4dに延びる）で示した最終工程は、この配合機に送られる移動指令を与える（ブロック120）。

【0089】

今ここで、この低流速のみの経路（これは、低流速のみに対する初期配合計算で始まる）（ブロック106）に目を向けると、これは、例えば、低流速モジュール配合機を使って行われる混合物処方を配合するのに使用される。たとえ、同じ領域に、高流速配合装置が存在している可能性があったとしても、この最終バッグに添加するつもりが容量が、比較的少ない（例えば、新生児分娩処方または非常に少ない注入に対して、起こる）場合、この低流速配合機を選択することが一般的である。

【0090】

この最終バッグが既に脂質を含有しているかどうかの初期決定が行われる（ブロック130）。この決定を行う理由は、大容量の流動成分を既にバッグに移動して、2段階で配合される処方が存在し得ること、およびこのバッグが、次いで、微量栄養素を移動する低流速モジュールに配置されていることがある。このバッグに脂質が既に存在している場合、それは、この最終バッグに由来のリンス液が、どのようにして、低流速モジュール配合機に存在し得る漏斗または中間混合チャンバに入るかに関して、影響を及ぼす。

【0091】

このプログラムは、この処方から、このバッグに脂質が存在しているかどうかを決定し、存在する場合、その全混合物処方が検査されて、この最終バッグ内に現在存在しているかまたは将来存在するかを決定する。それらが現在存在している場合、この質問は、ユーザーが、次の混合物処方に脂質曇りがあるかどうかを気にかけるかどうかに関して、行われる（ブロック132）。これは、この最終バッグに由来の流体を使用して何らかのリンスが実行される場合、これらの脂質の一部はこの漏斗内に残留するという事実起因する。これらの脂質は、その溶

液中で目に見える曇りを生じるのに十分な量で、多数の次のバッグに移動され得る。現在のバッグが脂質を伴い、次のバッグが脂質を有さず、両方のバッグの内容物と接触する表面のリンスが行われない場合（特に、先のバッグが最終バッグからのリンス液を使用する場合）、これらの脂質は、次のバッグを曇らせる可能性がある。この施設が脂質曇りを望まない場合、この化合物は、その時点では調製されず、他の時点で配合される待ち行列に留まる（ブロック134）。病院が脂質曇りを許容する場合、プリンタ（または視覚表示）で警告を印刷し、この漏斗に脂質曇りがある可能性があることを表示する（ブロック136）。

【0092】

この最終バッグが脂質を含まない場合（ブロック130）、またはそれらが脂質を含有するが脂質曇りを気にかけない場合（ブロック136）、この溶解度および相溶性の表を使用して、そしてリンス液がこの最終バッグから得られることに留意して、この化合物を計算し続ける（ブロック138）。この工程は、リンス回数を最小にして効率を最大にするように設計された計算を実行することを目的としており、上記方法の1つを利用し得る。これを行うとき、ライン140は、図4dに延びており、次いでその配合機への移動指令は、この配合機に送られる（ブロック142）。

【0093】

今ここで、図4bで示した高流速および低流速分枝に目を向けると、その初期工程は、配合セットアップ（これは、高流速のみ作業（ブロック104）に関して記述した変換計算を実行する必要がある）を開始することにより（ブロック108）、ライン144は、図4cに延びており、ここで、相溶性群の数およびリンス回数が決定される（ブロック146）。基本的には、それは、もし、書き込まれた様式で配合されたなら、その処方に問題があるかどうかに関する決定である。

【0094】

この決定は、この最終バッグ中に脂質が含有されているかどうかに関して、行われる（ブロック152）。もし、脂質が必要なら、この決定は、脂質が最初または最後に移動されるかそうでなければ最適化されるかどうかの決定が行われる

(ブロック154)。脂質が最初または最後にあるかまたは最適化されるかどうかは、ユーザーの好みであり、これは、ユーザーがこれを一旦規定するとその後は処方に依存しないという意味で、プログラム化されている。最適化とは、常に、脂質が最初に配置されることを意味する。それゆえ、ユーザーが確立する配合規準は、最初に、選択する工程経路を決定する。それらが最初にあるかまたは最適化される場合、ライン156は、図4dおよび図4cに延びて、以下で記述する工程に入る。最終バッグ中に脂質が含有されない場合、ライン158は、図4dおよび4eに延びて、これもまた後に記述する工程に入る。脂質が最後に必要である場合、ライン160は、図4dに延びて、この処方が脂質容量なしで安定であるかどうかの決定が行われる(ブロック162)。

【0095】

この処方が脂質容量なしで安定ではない場合、このプログラムは、ユーザーに対して、この処方は脂質が最後になると配合できず薬剤師の検査が必要であり得るという警告を発する(ブロック164)。次いで、このプログラムは、この最終バッグに最初に脂質が移動できるかどうかを決定し(ブロック166)、そうでない場合、この化合物は調製されない(ブロック168)。これらの脂質が最初に移動できる場合、ライン170は、図4eに延び、ここで、脂質容量を含むリンス回数が計算され、その脂質は、最初に、この最終バッグに移動される(ブロック172)。

【0096】

ブロック162に戻れば、もし、この処方が脂質容量を含まなくても安定であるなら、このプログラムは、脂質容量を含む全ての溶解度を計算し、その脂質は、最後に、この最終バッグに移動される(ブロック174)(図4d)。脂質容量を含まない溶解度の計算(ブロック174)は、その初期スクリーニングで含有されたものよりも多分少ない容量に基づいて、リン酸カルシウムの溶解度を計算するように行われる。従って、例えば、もし、200ミリリットルの全容量PN中に50ミリリットルの脂質が存在しているとしたら、このリン酸カルシウムの溶解度評価は、150ミリリットルに基づいて、行われる。

【0097】

この相溶性の分類後でリンスを計算した後（ブロック172および174）、このプログラムは、次いで、脂質を除いた全容量が漏斗容量よりも多いか否かを決定する（ブロック176）。もしイエスなら（多いなら）、ライン178は、図4fに延び、ここで、このプログラムは、脂質が最初にあるか否かを決定し（ブロック180）、もしイエスなら（最初にあるなら）、ベースの原料リンス液のリンス回数が許容できる手順でリンス用に保持され得るか否かを決定するプログラムが得られる（ブロック182）。もし、それが可能であれば、このプログラムは、相溶性群に入り込み、そして選択した原料容器に由来する必要リンス液を使った配合が進行し（ブロック184）、そしてそれらの指令は、この配合機に伝達される（ブロック186）。上記のようにして、ブロック182および184で記述された工程は、このフローチャートでは別個の工程として認められているものの、実際には、現実に関連している。この理由は、このリンス回数が相溶性群の関数であり、この相溶性群が、先に記述したように、リンスが起こるべき場所を同定するために決定しなければならないからである。

【0098】

もし、脂質を含まない全容量が、その漏斗容量以下であるなら、この配合の完了は、この低流速モジュールを使用してなされ、そしてこの低流速モジュール配合機の漏斗において、行うことができる。このプログラムは、成分溶液の原料リンス容量が最終リンス用に出し控えることができるか否かを決定し（ブロック188）、もしできるなら、この漏斗において、ベース成分および他の全成分の原料リンス容量が配合され、この最終バッグに移動され、この漏斗が、次いで、その予備ベースでリンスされ（ブロック190）（このリンス液は、この最終バッグに移動される）、そしてこの配合機に伝達指令が送られるとき（ブロック192）、出し控えが生じる。

【0099】

原料リンス容量を出し控えできるか否かを決定するために、このリンス液の希釈効果なしでこの漏斗での混合中に存在している流体をスクリーニングして、いくらか持ちこたえることができるか否か（すなわち、得られた混合物が安定であるか否か）を調べる必要がある。また、この漏斗の性能は、完全なリンスを行う

ために持ちこたえることができる容量に関して、重要である。例えば、もし、この漏斗の性能が50ミリリットルであり、そして30ミリリットルだけ出し控えできるなら、十分な漏斗リンスはなく、これが十分であるか否かに関する決定は、ユーザーが行うことができる。このリンス方法がその最終リンスを原料成分（例えば、滅菌水、ブドウ糖またはアミノ酸）起源にするように配慮すること、および最終バッグに由来の溶液を使用して中間リンスを行い得ること（成分容量の原料リンス液は、この漏斗ができるだけ洗浄されるように、その最終リンスのために出し控えされる）もまた、考慮される。

【0100】

もし、十分な原料リンス容量が存在しないなら、このプログラムは、この原料リンス容量の任意量が最終リンス用に出し控えできるか否かを決定し（ブロック194）、もしできるなら、それを行い（出し控え）、この漏斗において、他の全ての成分が配合され、この予備ベースでリンスされる（ブロック196）。次いで、これらの移動指令は、この配合機に送られる（ブロック198）。

【0101】

もし、この最終リンスに出し控えできる量の原料がないなら、次いで、全ての成分は、いずれのリンスもなしに、この漏斗に配合され（ブロック200）、この配合機に指令が送られる（ブロック202）。

【0102】

ブロック152から、もし、その回答がこの最終バッグ内に脂質がないということなら、その全容量が漏斗容量を超えると仮定して、このフローチャートを通る経路から、脂質が最初にブロック180で存在しているか否かの判定が得られ、これは、脂質が存在していないので、実際には、適用できないことが理解できるはずである。この場合、工程182および184が実行され得、その原料リンス液は、原料容器および／または最終バッグに由来している。上記のようにして、この制御装置は、好ましくは、この最終バッグからリンスの必要性をなくすリンスおよび配合手順を利用する。

【0103】

ブロック204に戻ると、もし、この回答がノーなら、すなわち、この混合物

が脂質を含有しているなら、これらの脂質は、まず、移動されるべきであり、そして最終バッグからのリンスが必要であり（ブロック182）、このプログラムは、脂質が最後に移動され得るか否かを決定し（ブロック206）、もしできないなら、このプログラムは、脂質曇りが許容できるか否かを尋ね（ブロック208）、もしできないなら、この配合は継続されない（ブロック201）。もし、それが許容できるなら、このプログラムは、脂質曇りについての警告を発する（ブロック212）。

【0104】

もし、これらの脂質が最後に移動できるなら、このプログラムは、この原料リンス液のリンス回数がリンスに対して保持できるか否か、およびこの最終バッグに由来の1回のリンスで許容できる手順が実行できるか否かを決定する（ブロック214）。もしできるなら、この処方は、相溶性群について分析され、配合は進行し、これらのリンスは、適当な時点で起こり、好ましくは、最後のリンスの次のリンスが、この原料成分に由来の他の全ての成分を使って、この最終バッグで行われる（ブロック216）。このようにして、この最終バッグの内容物を使ってリンスすると、最終バッグ中に存在している成分は、最終原料容器リンスを可能にしつつ、できるだけ希釈される。これらの指令は、この配合機に伝達される（ブロック218）。

【0105】

もし、ブロック214からの回答がノーであるなら、ライン220（これは、図4gに延びている）は、リンス回数-2回（ $N-2$ ）で、この原料成分リンス液が、許容できる手順で、リンス用に保持できるか否かを決定するプログラムが得られ、この最終バッグに由来の2回のリンスが決定される（ブロック221）。もしイエスなら、この相溶性群工程は、再度、実行されて（ブロック224）、これらの配合機に対する指令が発せられる（ブロック226）。もしノーなら、リンス回数-3回（ $N-3$ ）で、他の決定が行われ（ブロック228）、相溶性分析が行われ、もしイエスなら（ブロック230）、この配合機に、移動指令が送られる（ブロック232）。もしノーなら、この決定は、 $N-4$ に関して行われる（ブロック234）。もし、ブロック234からの決定がイエスなら、再

度、この相溶性分析が行われ（ブロック236）、これらの指令は、この配合機に伝達される（ブロック238）。もし、ライン240での決定がノーなら、このプログラムは、次いで、原料リンス液が最終リンスのために保持できるか否かを決定し（ブロック242）、もしイエスなら、今一度、この相溶性分析が実行され（ブロック244）、そしてこれらの配合指令が発せられる（ブロック246）。

【0106】

もしノーなら、このプログラムは、脂質を除いた必要容量を漏斗容量より少なくするために、任意量の原料溶液が出し控えできるか否かを決定する（ブロック248）。もし、この回答がイエスなら、その適当な容量が出し控えされ、これらの成分は、この漏斗で配合されて、そして保持されたベース成分は、この漏斗をリンスするのに使用され（ブロック250）、それらの移動指令は、この配合機に対して発せられる（ブロック252）。もしできないなら、このプログラムは、この処方中に脂質が存在しているか否かを決定し（ブロック254）、もし存在していないなら、この最終バッグに由来の全てのリンス液を配合するプログラムが得られ（ブロック256）、これらの指令は、この配合機に対して発せられるが（ブロック258）、もし脂質が存在しているなら、このプログラムは、脂質曇りを気にかけるか否かを決定する（ブロック258）。もし気にかけないなら、警告を発し（ブロック260）、もし気にかけるなら、この化合物は、調製されない（ブロック262）。この警告を発した後、この配合は、この最終バッグからの全てのリンス液を使って進行し（ブロック256）、その結果、この配合機には、移動指令が発せられる（ブロック258）。

【0107】

これらの指令を配合機に送る際に（ブロック192、186など）、この配合機および制御装置は、この配合を実行するために、いくつかの方法および適応を利用し得る。例えば、制御装置10は、配合機12、14、16の一部として含まれている制御装置に指令を送り得、あるいはこの制御装置は、この配合機または任意の組合せもしくは類似の方法を直接的に操作し得る。

【0108】

図4 a～4 hのフローチャートに関連して記述した様式で実行される配合戦略に加えて、本発明により実行される他の機能性が存在している。このことに関して、制御装置コンピュータ10は、各処方混合物のうち、このような処方混合物の待ち行列に存在している組成（この混合物を調製する配合機に対して、その指令が発せられる）を検査するように適合されている。脂質を含有する混合物を決定するために、この待ち行列中の各処方混合物の成分を検査することにより、例えば、脂質を含有する混合物は、この脂質含有混合物の最後の部分が調製されるまで脂質曇りが問題ではないように、共に、順序正しく分類できる。

【0109】

米国特許第4,653,010号で記述されているように、待ち行列に存在している処方混合物は、通例の成分の周りで仕分けされ分類され得る。本発明の1実施形態では、混合物の他の所望の分類（例えば、患者のタイプによる）は、類似の様式で決定できる。この待ち行列にある処方混合物のこのような再順序付けは、施設の必要性および要求事項のために、その処理能力を高める効果があり得る。

【0110】

本発明の他の重要な局面は、均等処方であるが僅かに容量が大きい混合物を得るために、この処方混合物に添加されるべき成分の各々の容量を所定量だけ増やすことにより、ユーザーが規定した詰めすぎ容量についてコンピュータ10が調節する性能に関与しており、それにより、この成分の正確な量が、所望の濃度で実際に患者に送達されるように、この処方が非常に低い濃度の混合物を必要とするとき、管理セット（administrator set）を準備するかまたは精度の問題を検討する必要がある容量を補償する。

【0111】

本発明のさらに別の重要な局面には、コンピュータ10がユーザー切替可能選択肢を受容する性能に関与しており、これを始動するとき、希釈した高濃度成分が所定低濃度成分の代わりに使用可能となる。患者が流体に制約のない多くの場合、高濃度溶液を相溶性リンス液（例えば、滅菌水）で希釈すると、潜在的な不安定性ができるだけ少ない所定混合物が生成される。本発明のさらなる実施形態

では、特に、患者が流体に制約のあるとき、希釈流体としての他の成分を考慮することにより希釈液をなくすかまたは最小限にとどめる際に、この混合物の安定性は、制御装置10により決定され、これは、配合中または配合後の安定性を決定するために、上記方法の1つを使用し得る。

【0112】

本発明の方法のさらに他の実施形態では、最終バッグ46の詰めすぎに対する配合戦略が実行され得る。先に記述したように、詰めすぎは、混合物の量を補償するのに望まれ得るが、これは、管理システムによって管理され得ない。例えば、この溶液の一部は、投与後でも、最終バッグ中に保持され得る。

【0113】

本発明の1局面と調和を保つ際に、この詰めすぎを設定する所望の方法が特に構成され得る。一例として、この詰めすぎ容量は、パーセントにより、またはこの最終バッグが特定の所望量を有するように、絶対量で設定され得る。このような処方調製する際には、この方法は、所定混合物と実質的に等価であるが僅かに容量が大きい混合物を得るのに必要な新規量の成分を計算する。

【0114】

この成分の正しい成分量を決定する際に、制御装置10は、得られた混合物が投与され得るか否かを決定するために、得られた混合物を種々の規準に対して検査する。例えば、流体に制約がある患者については、詰めすぎると、許容量より過剰な量の流体を備えた混合物が生じ得る。ユーザーに対して、警告が発せられ得、エラーメッセージが表示され得る。

【0115】

さらに他の実施形態では、制御装置10は、これらの成分の1種以上が所定レベル（例えば、配合機12、14、16に対して提案された最低精度量（minimum accuracy amount）に相当するレベル）未満の量で存在することを回避するために、この混合物の容量の調節を行うかそれを提案し得る。一例として、ある成分の量は、最低提案量の90%であり得る。この制御装置は、次いで、この成分の量が最低提案量に達するように、この混合物の全容量を増加し得、そしてユーザーに対して、得られた混合物の一部だけを患者に投与

すべきであると指示する。

【0116】

本発明の種々の好ましい実施形態における工程の配列は、変え得ることが理解できるはずである。例えば、その最終混合物の安定性は、正しい配合戦略の決定の前後で、決定され得る。

【0117】

(報告)

配合機12、14、16は、この配合プロセス中およびその後に、制御装置10と連絡し得る。例えば、米国特許第5,927,349号(その内容は、本明細書中で参考として援用されている)で記述されているような感知デバイスが、導管32の1本を通して流れている間違っただ原料溶液を検出したとすると、警報が伝達され得る。同様に、配合中および配合後、最終バッグ46に移動される成分の正確な量は、制御装置10に転送され得る。

【0118】

配合中に移動されている成分の量を受信すると、制御装置10は、薬剤師にコストデータを提示し得るか、またはこのようなデータを病院コンピュータシステム28に伝達し得る。制御装置10は、この混合物を供給する実際原価を反映するように、このコストデータを調整し得る。一例として、一部の成分は、捨てる前に1回アクセスできるだけの容器に入り得る。それゆえ、もし、このような成分が容器内の量未満の量で使用されるなら、制御装置10は、この混合物中で使用される成分の一部とは対照的に、その容器全体のコストを表示する。

【0119】

上述のことから、非経口混合物の調製を制御する改良方法および装置が記述されていることが理解できるはずであり、この結果、どのような様式であれ、安全性を犠牲にすることなく、その速くてより効率的な調製が得られる。さらに、いくつかの特徴がさらなる保護手段を提供する。本発明は、混合物成分の広範な分析を使用し、このような処方混合物が既知の調製規則に違反しないだけでなくユーザーが定めた特定の優先度に一致する様式で安全かつ確実に調製できるように、配合機を制御する新規様式で、成分の既知の特性を利用する。

【0120】

本発明の種々の実施形態が示され記述されているものの、他の改良、置換および代替は、当業者に明らかであることが理解できるはずである。

【図面の簡単な説明】**【図1】**

図1は、本発明の装置とネットワーク化された中央の請求書作成コンピュータおよび患者コンピュータを有する病院に関連して示された本発明の装置を図示しているブロック線図であり、この装置はまた、配合機およびプリンタと操作可能に接続されている。

【図2】

図2は、本発明の方法および装置で制御され得る代表的な配合機の透視図であり、これは、特に、漏斗または中間容器（ここで、原料成分は、最終バッグに移動される前に、順次または同時のいずれかで配置されている）を有する配合機を示している。

【図3】

図3は、本発明の方法および装置で制御され得る第二の代表的な配合機の透視図である。

【図4 a】

図4 aは、本発明に従って所定混合物の配合を制御するフローチャートを含む。

【図4 b】

図4 bは、本発明に従って所定混合物の配合を制御するフローチャートを含む。

【図4 c】

図4 cは、本発明に従って所定混合物の配合を制御するフローチャートを含む。

【図4 d】

図4 dは、本発明に従って所定混合物の配合を制御するフローチャートを含む。

【図4 e】

図4 eは、本発明に従って所定混合物の配合を制御するフローチャートを含む。

【図4 f】

図4 fは、本発明に従って所定混合物の配合を制御するフローチャートを含む。

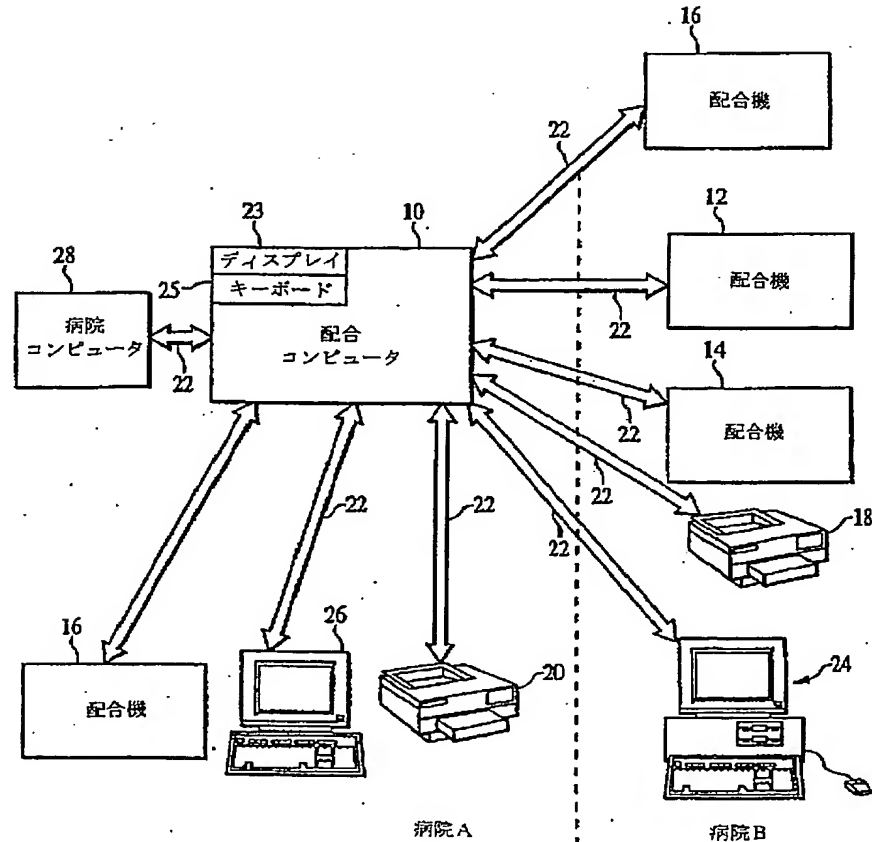
【図4 g】

図4 gは、本発明に従って所定混合物の配合を制御するフローチャートを含む。

【図4 h】

図4 hは、本発明に従って所定混合物の配合を制御するフローチャートを含む。

【図1】



【図2】

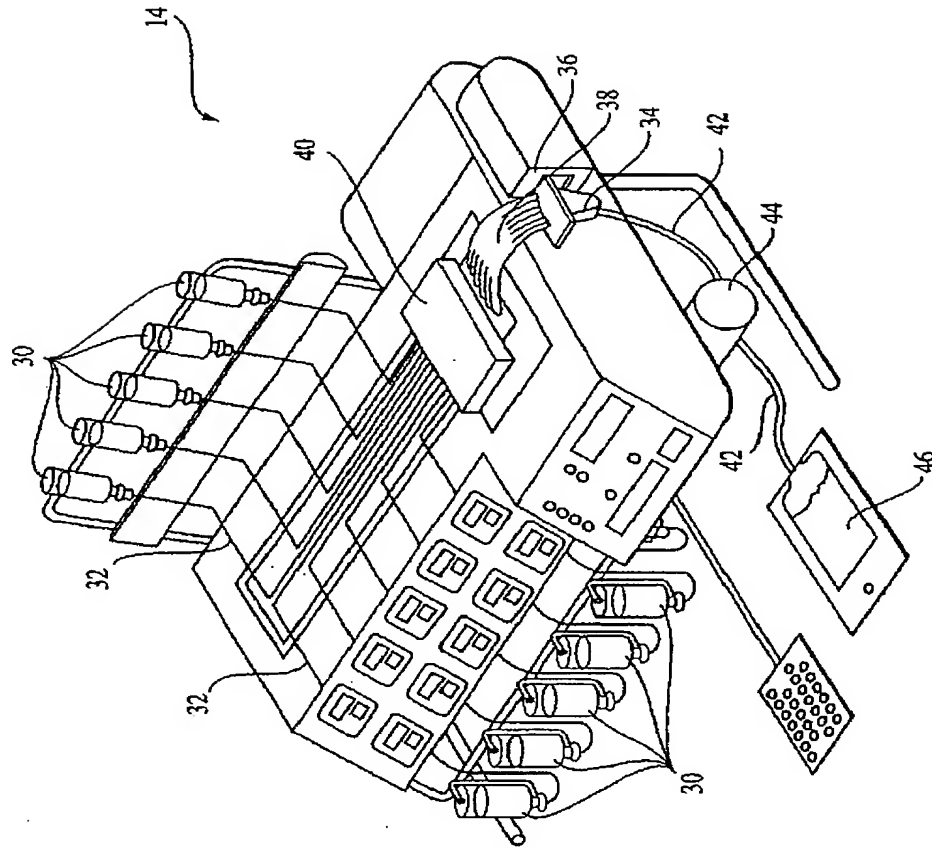


FIG. 2

【図3】

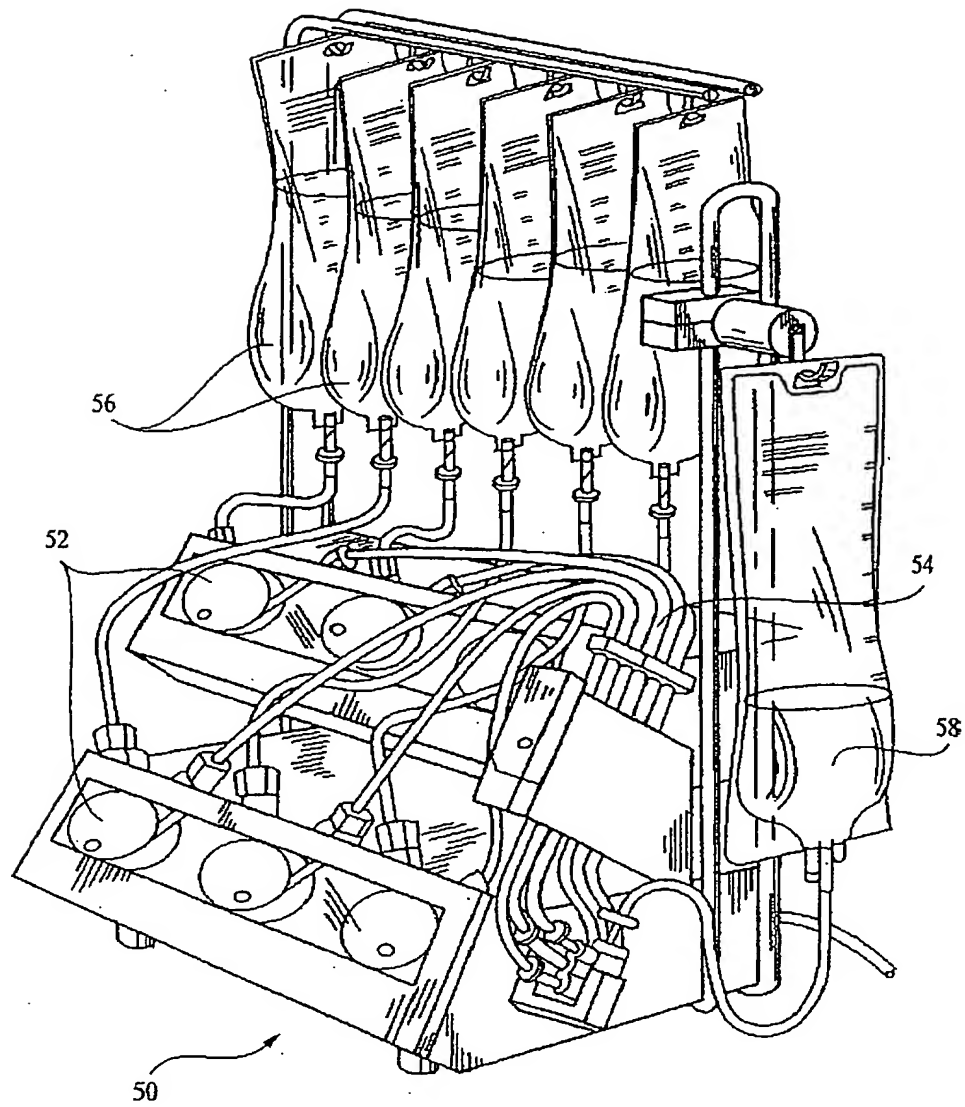
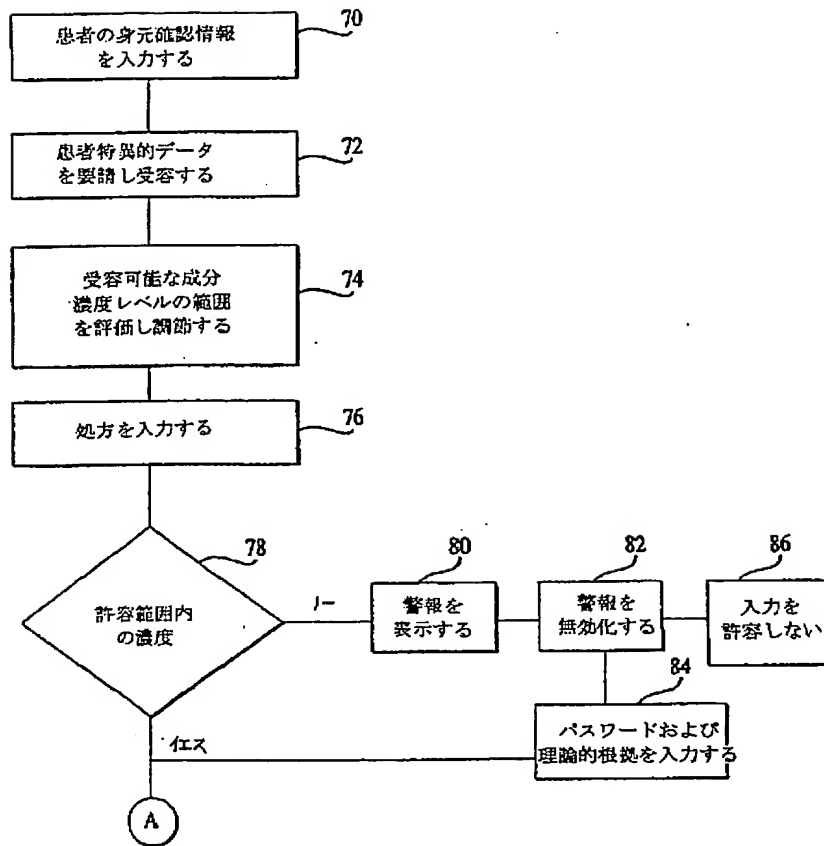
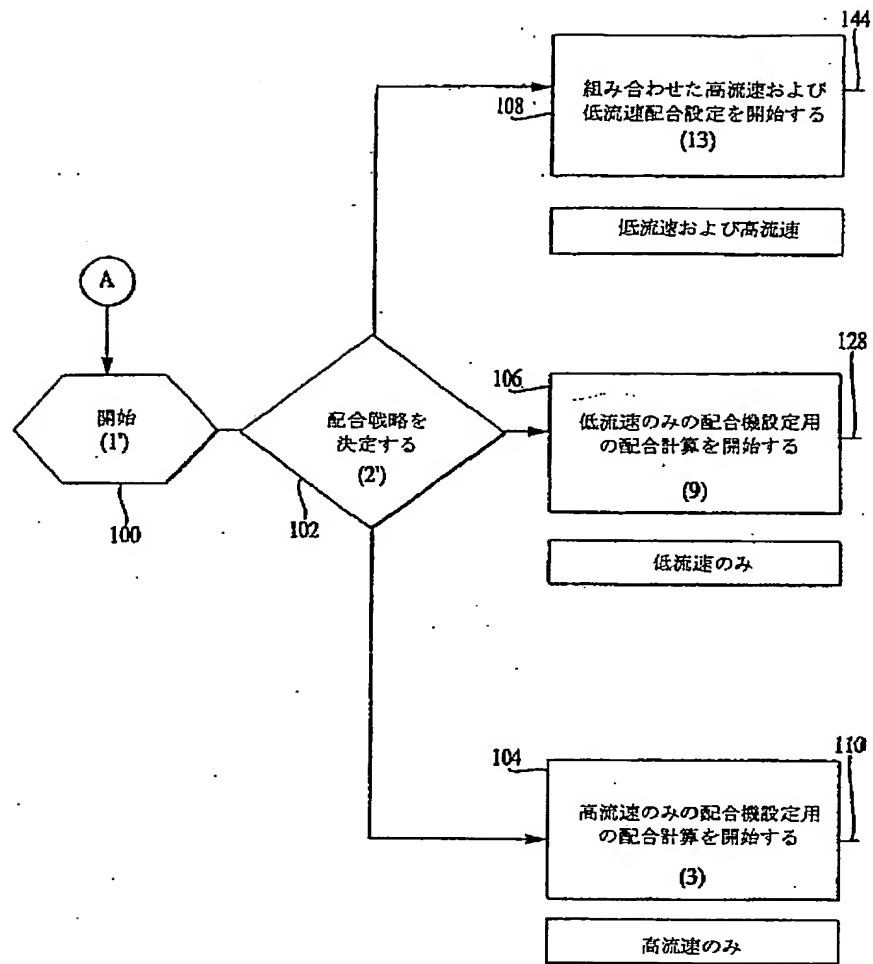


FIG. 3

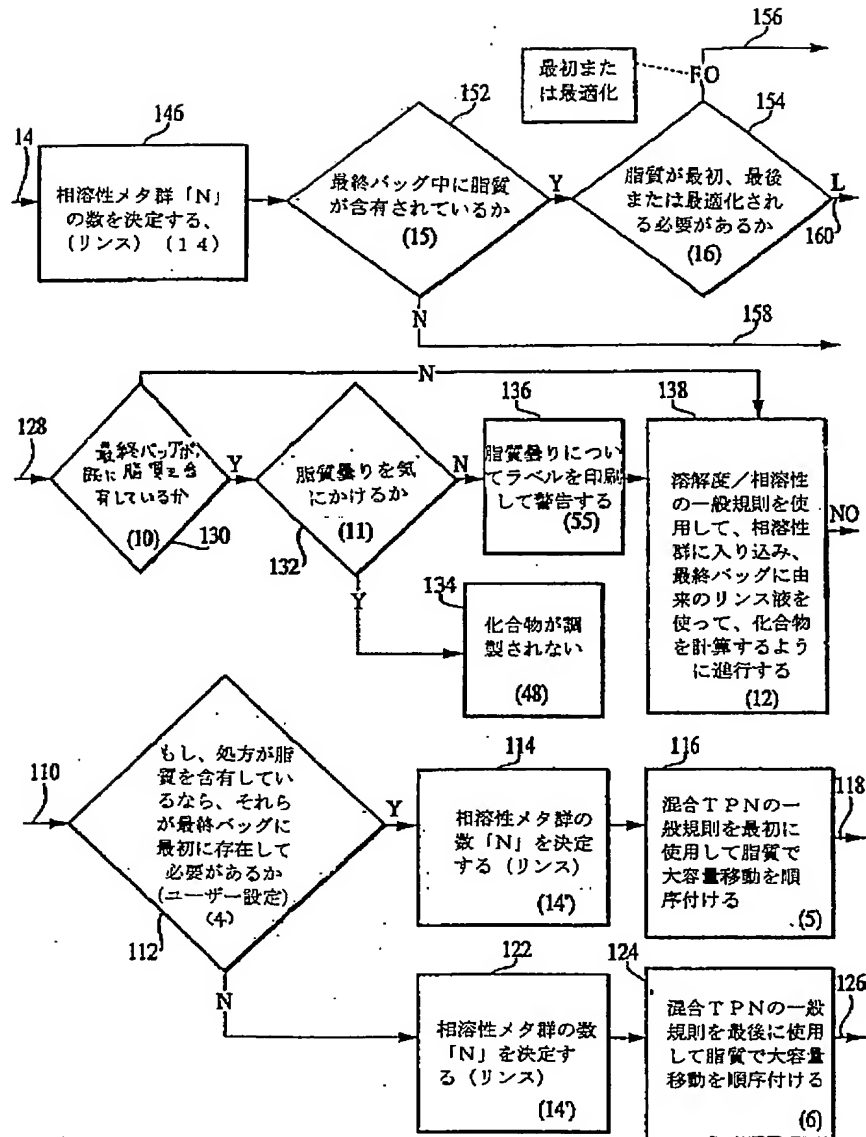
【図4a】



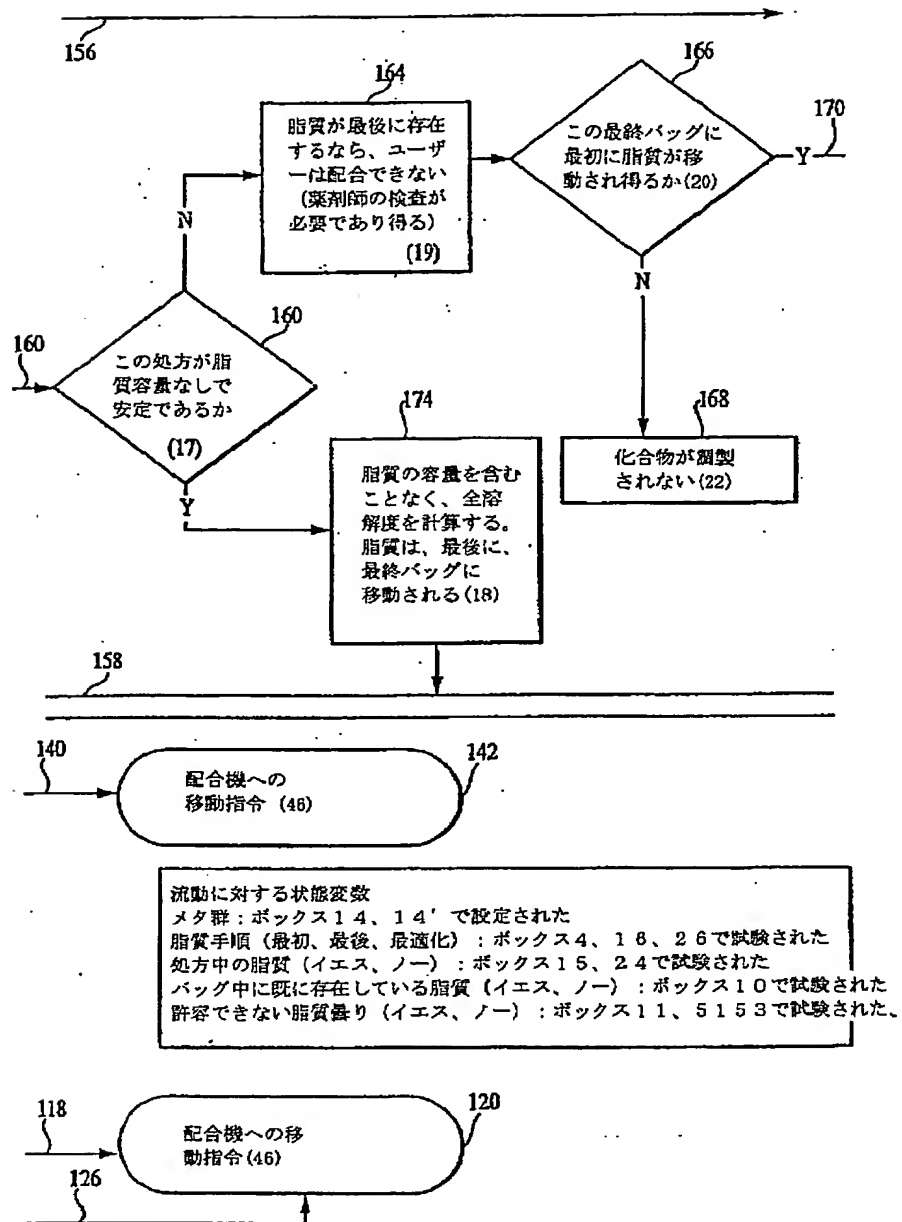
【図4b】



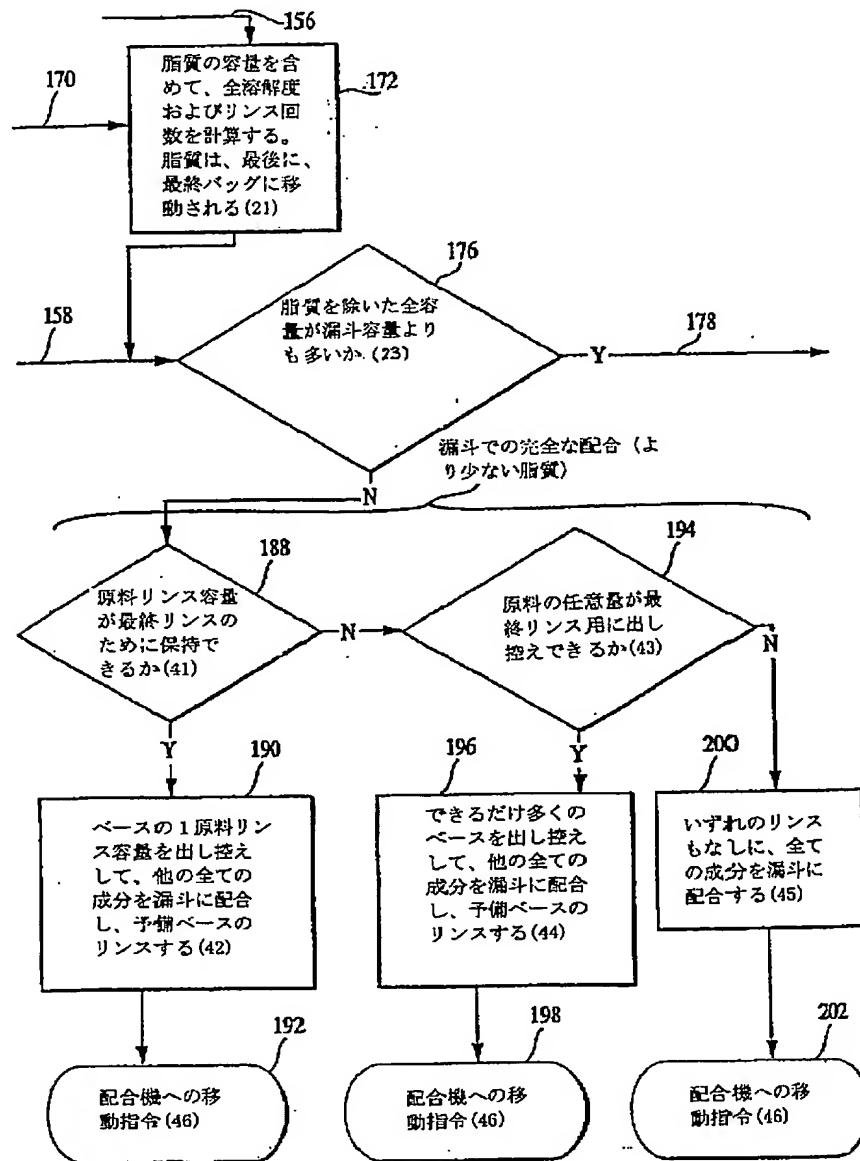
【図4c】



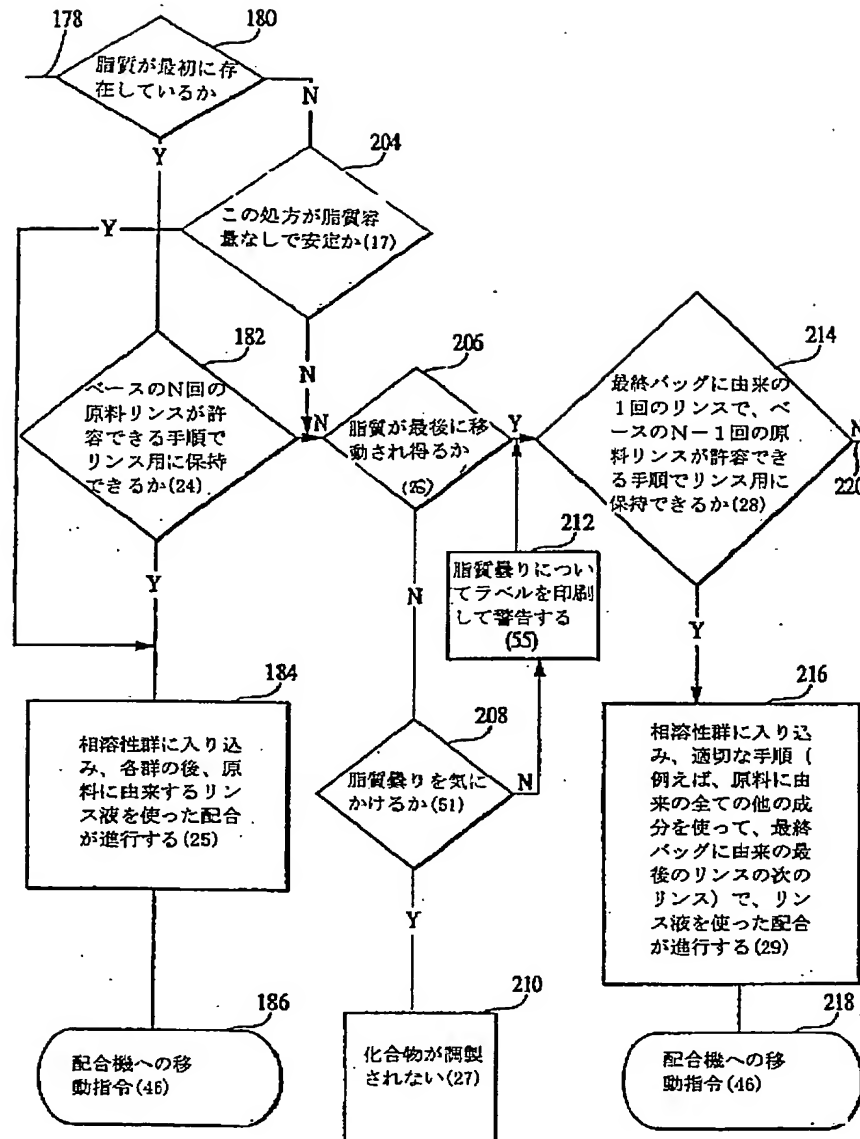
【図4d】



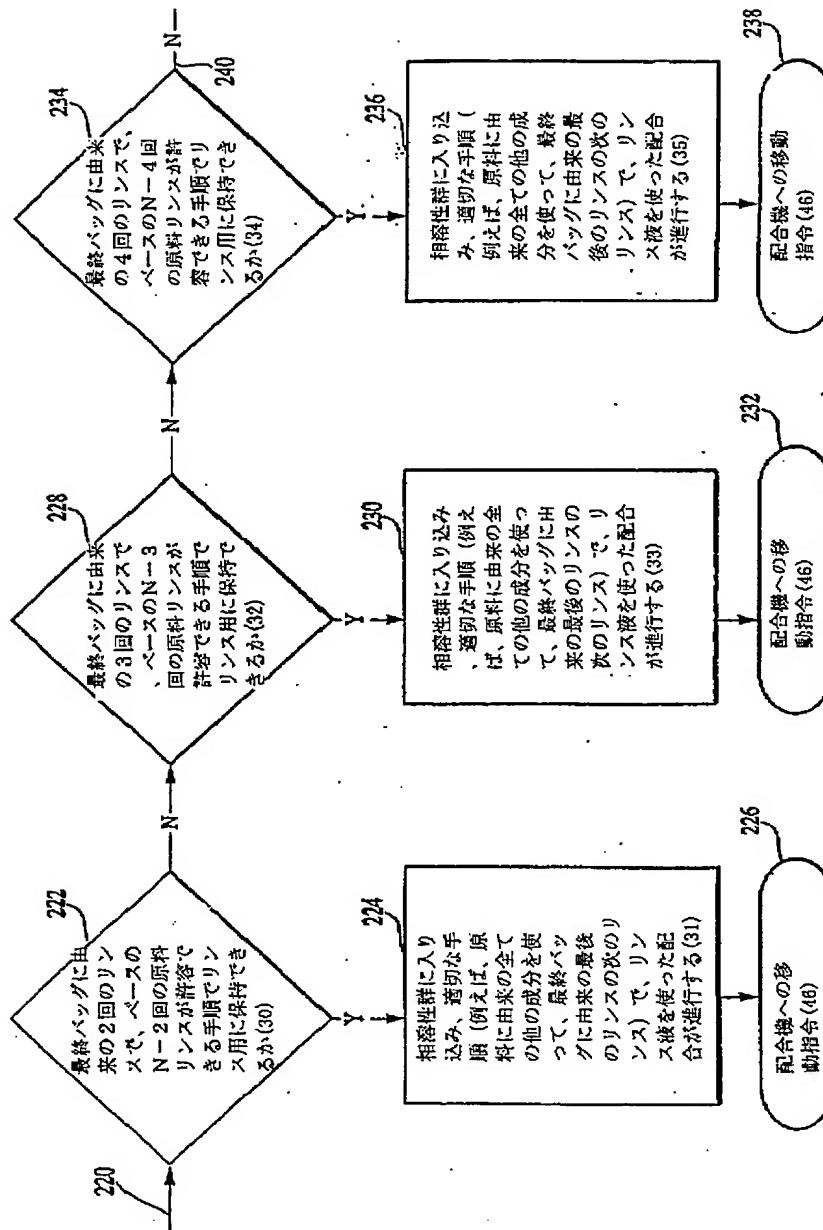
【図4e】



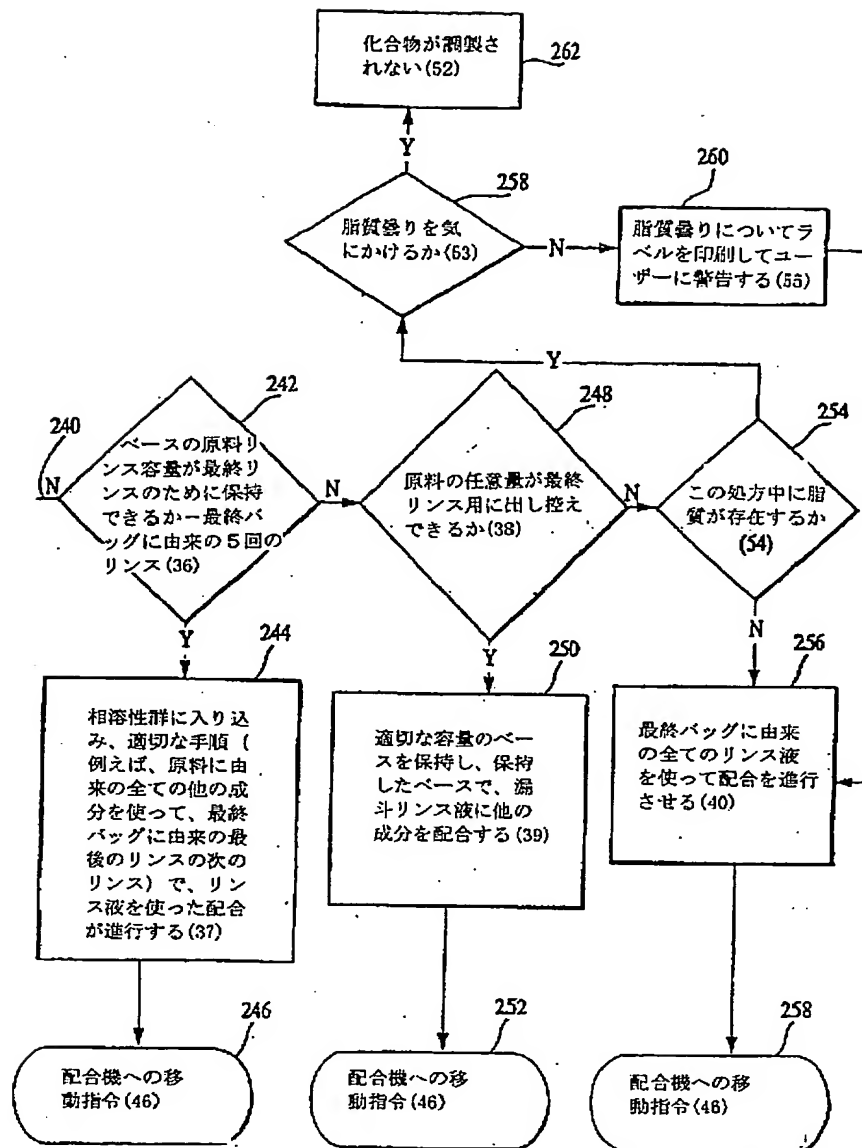
【図4f】



【図4g】



【図4h】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 00/32651		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 B01F13/10 A61J3/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 B01F A61J		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EP0-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 085 256 A (KIRCHER JOSEPH J ET AL) 4 February 1992 (1992-02-04) column 4, line 16-36	1
A	US 5 208 762 A (CHARHUT KENNETH A ET AL) 4 May 1993 (1993-05-04) abstract	1
A	EP 0 320 503 A (BAXTER INT) 14 June 1989 (1989-06-14) abstract	1
A	US 5 228 485 A (LEWIS ROBERT ET AL) 20 July 1993 (1993-07-20) cited in the application abstract	1
-/-		
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. </div>		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
26 March 2001	30/03/2001	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3016	Authorized officer Hoffmann, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US 00/32651

C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 927 349 A (DI GIANFILIPPO ALEANDRO ET AL) 27 July 1999 (1999-07-27) cited in the application abstract	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 00/32651

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5085256 A	04-02-1992	NONE	
US 5208762 A	04-05-1993	FR 2670179 A JP 6127635 A US 5390290 A	12-06-1992 10-05-1994 14-02-1995
EP 0320503 A	14-06-1989	AT 104453 T AU 602050 B AU 1053288 A AU 619108 B AU 5460190 A CA 1316353 A DE 3789619 D DE 3789619 T EP 0293444 A JP 2681099 B WO 8804278 A US 4789014 A US 4967811 A US 5056568 A	15-04-1994 27-09-1990 30-06-1988 16-01-1992 23-08-1990 20-04-1993 19-05-1994 13-10-1994 07-12-1988 19-11-1997 16-06-1988 06-12-1988 06-11-1990 15-10-1991
US 5228485 A	20-07-1993	US 4789014 A US 4831229 A AU 638566 B AU 7432091 A CA 2040857 A, C JP 6091001 A US 4967811 A US 5056568 A US 5076332 A CA 1300696 A DE 3741602 A JP 63192574 A	06-12-1988 16-05-1989 01-07-1993 07-11-1991 25-10-1991 05-04-1994 06-11-1990 15-10-1991 31-12-1991 12-06-1992 16-06-1988 09-08-1988
US 5927349 A	27-07-1999	AU 718362 B AU 5447098 A BR 9707626 A CA 2243960 A CN 1210458 A EP 0886513 A JP 2000506425 T WO 9825570 A US 6079462 A	13-04-2000 03-07-1998 27-07-1999 18-06-1998 10-03-1999 30-12-1998 30-05-2000 18-06-1998 27-06-2000

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テ-コ-ト*(参考)
A 6 1 J 3/00		B 0 1 F 15/00	D
	3 1 2	15/04	
B 0 1 F 15/00		A 6 1 J 3/00	3 1 4 Z
15/04		1/00	3 9 0 P
(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE, TR), AE, A G, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, G B, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, M D, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, U Z, VN, YU, ZA, ZW			
(72)発明者 クザーニー, ロナルド ダブリュー. アメリカ合衆国 イリノイ 60013, キ ャリー, アイバホー レーン 82			
(72)発明者 ルイス, ロバート イー. アメリカ合衆国 イリノイ 60046, リ ンデンハースト, ウッドレーン ドライ ブ 2108			
(72)発明者 ニツキジョージ, ダイアン エム. アメリカ合衆国 イリノイ 60015, デ ィアフィールド, ロカスト プレイス 401			
(72)発明者 ミラー, ジョセフ イー. アメリカ合衆国 イリノイ 60047, レ イク チューリッヒ, セビー レーン 226			
Fターム(参考) 4G036 AC65 4G037 BA00 BC00 BD03 BE02 EA00			

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)